



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (ΠΜΣ)

«ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

2017-2018

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**«ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΓΙΑ ΜΙΑ ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ (ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ) ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ
ΤΟ TECFIDERA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ»**

**«DRAFT A PROTOCOL FOR A NON-INTERVENTIONAL (OBSERVATIONAL) STUDY FOR
TECFIDERA FOR MULTIPLE SCLEROSIS»**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ: ΤΣΙΓΓΙΑΒΟΥΡΙΔΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΔΟΞΑΝΗ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	2
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΟΡΩΝ	3
ΣΥΝΟΨΗ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ	8
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	8
Προκλινικά δεδομένα	8
Κλινικά ευρήματα	9
Ποιότητα ζωής από τη χρήση του DMF	11
Προφίλ ασφάλειας του DMF	11
Εμπορική διαθεσιμότητα του DMF	12
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	12
ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	12
Πρωταρχικός στόχος	12
Δευτερεύοντες στόχοι	12
ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ	13
Κύριο καταληκτικό σημείο:.....	13
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	13
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ.....	13
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	14
ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	14
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	14
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ	14
ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΤΑΓΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	14
ΠΡΩΡΗ ΑΠΟΧΩΡΗΣΗ Η ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	15
Διαδικασία αποχώρησης	15
Διακοπή της μελέτης από τον Χορηγό	15
ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΕΝΤΡΩΝ	16
ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	16
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	16
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΡΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	16
ΠΡΟΓΕΝΕΣΤΕΡΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	16
ΔΙΑΚΟΠΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ	17
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	17
ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΛΑΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ	17
Ημερομηνία έναρξης της μελέτης:	18
Ημερομηνία λήξης της μελέτης:	18
Ορόσημα	18
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	19
Ποιότητα ζωής	19
Συμμόρφωση με τη θεραπεία	19
Αξιολόγηση της ασφάλειας	19
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΠΙΣΚΕΨΗ	19
Επίσκεψη έναρξης (Μήνας 0)	20
Περίοδος παρατήρησης (6, 12, και 18 μήνες)	20
Επίσκεψη στο τέλος της μελέτης (24 μήνες) / πρόωρης διακοπής	20
ΧΟΡΗΓΗΣΗ PRO	21
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ	21

ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΟΥ ΣΥΜΒΑΝΤΟΣ	22
ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	22
ΗΜΕΡΑ ΕΠΙΓΝΩΣΗΣ (0)	22
ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ	22
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ	23
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΧΕΣΗΣ	23
ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ	23
Απαιτήσεις άμεσης αναφοράς από τον Ερευνητή στον Χορηγό	23
Αναφορά εγκυμοσύνης	24
ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ	24
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	25
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	25
ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	25
ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	25
Ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS)	25
Ομάδα βάσει πρωτοκόλλου (PPS)	26
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	26
ΑΝΑΛΥΣΗ	26
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ	27
Εκπαίδευση προσωπικού των συμμετεχόντων κέντρων.....	27
Πρωτόκολλο και τροποποιήσεις ICF	27
Πρόωρη διακοπή μελέτης	27
Κρίσιμη τεκμηρίωση	28
Πηγαία έγγραφα και αποθήκευση και διατήρηση αρχείων	28
Ηλεκτρονικά έντυπα καταγραφής περιστατικού (eCRF)	28
Κωδικός ταυτοποίησης ασθενούς	28
Έλεγχοι και επιθεωρήσεις	28
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	29
ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΟ ECRF	29
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	29
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ	29
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ	29
ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΗ/ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	30
ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	30
ΕΓΚΡΙΣΗ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ	30
ΑΠΟΡΡΗΤΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	31
ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	31
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ	31
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΤΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ	32
ΑΣΦΑΛΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	32
ΧΡΗΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ	32
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	33
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	36
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΩΝ	36
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: ΚΛΙΜΑΚΑ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ(MMAS-8).....	37
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3: EQ-5D-3L	38
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4: ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ	39
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΟΡΟΣΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	18
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ	23

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο φουμαρικός διμεθυλεστερας (DMF-Tecfidera) έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΔΠΣ). Αποτελεί μία από τις πλέον σύγχρονες και αποτελεσματικές θεραπείες για τα αρχόμενα στάδια της νόσου ΥΔΠΣ. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Από τις κλινικές μελέτες έγκρισης αλλά και μελέτες παρακολούθησης που έχουν τρέξει σε κέντρα σε Ευρώπη και Αμερική, έχουν προκύψει πολύτιμα συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου. Στη συγκεκριμένη μη παρεμβατική μελέτη, παρατήρησης, που θα ακολουθήσει, φάσης IV, θα αξιολογηθεί πρωτίστως η ποιότητα ζωής των ασθενών που λαμβάνουν Tecfidera, και δευτερευόντως η συμμόρφωσή τους με την αγωγή, το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών και η ασφάλεια της χρήσης σε πραγματικές συνθήκες.

Η μελέτη θα λάβει χώρα σε διαφορετικά κέντρα ανά την Ελλάδα, προκειμένου να εξασφαλιστούν αξιόπιστα αποτελέσματα ανά την επικράτεια. Η διάρκεια της μελέτης είναι 36 μήνες, με 24 μήνες παρακολούθηση, σε 400 ασθενείς ηλικίας 18 έως 65 ετών.

Λέξεις κλειδιά: Tecfidera, ΥΔΠΣ, ποιότητα ζωής, συμμόρφωση, ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών, ασφάλεια.

ABSTRACT

Dimethyl Fumarate (DMF- Tecfidera) is approved for relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. It is one of the most effective first line treatments that have been approved in recent years. The exact mechanism of action of DMF is yet to be determined.

From clinical approval studies and follow-up studies, conducted in medical centers in Europe and America, have occurred valuable conclusions about efficacy and safety of Tecfidera. In this non-interventional (observational) study, phase IV, the primary objective is to evaluate the impact of Tecfidera® in the quality of life of RRMS patients. Secondary objectives are to evaluate the adherence of RRMS patients to Tecfidera, to evaluate the safety of Tecfidera in a real world setting and to estimate the annualized relapse rate at 12 and 24 months.

The study will take place in different centers throughout Greece to ensure reliable results across the country. The duration of the study is 36 months, with 24-month follow-up, in 400 patients aged 18 to 65 years.

Key words: Tecfidera, RRMS, quality of life, compliance, annualized relapse rate, safety.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΟΡΩΝ

ΑΓΓΛΙΚΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΟΡΟΣ
ADR	ΑΕ	Ανεπιθύμητη ενέργεια
AE	ΑΣ	Ανεπιθύμητο συμβάν
AESI	ΑΣΕΕ	Ανεπιθύμητο συμβάν ειδικού ενδιαφέροντος
ARR		Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών
CT		Αξονική τομογραφία
CI		Διαστήματα εμπιστοσύνης
CIS		Κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο
CRO		Κατ' ανάθεση Ερευνητικός Οργανισμός
CSF		Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
CSR		Αναφορά κλινικής μελέτης
CTCAE		Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα
DMF		Φουμαρικός διμεθυλεστέρας
DMT		Τροποποιητικές της νόσου θεραπείες
eCRF		Ηλεκτρονικό έντυπο καταγραφής περιστατικού
EDC		Ηλεκτρονική συλλογή δεδομένων
EDSS		Διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας
EQ-5D-3L		Πρόκειται για ένα εργαλείο που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Αποτελείται από 5 ερωτήσεις που αφορούν 5 πεδία ποιότητας ζωής σχετιζόμενα με την υγεία (κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, καθημερινές δραστηριότητες, πόνος/δυσφορία και άγχος/κατάθλιψη). Η ευρωπαϊκή τιμή αναφοράς θα χρησιμοποιείται για τη μετατροπή των καταστάσεων υγείας στο ενιαίο ερωτηματολόγιο επισκόπησης EQ-5D-3L. Υψηλότερες τιμές αντιστοιχούν σε καλύτερα επίπεδα κατάστασης υγείας.
GPP		Ορθή φαρμακοεπιδημιολογική πρακτική
HRQoL		Ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία
ICF		Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης
MAH		Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας
MMAS-8		Κλίμακα συμμόρφωσης φαρμακευτικής θεραπείας Morisky-8. Πρόκειται για ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο 8 σημείων, που προβλέπει τα: συμμόρφωση φαρμακοθεραπείας, δεδομένα επάρκειας φαρμακευτικής αγωγής, αποτελεσματικότητα και οικονομικά αποτελέσματα. Η συνοπτική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 8, όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν χαμηλότερη συμμόρφωση. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν βαθμολογία 2 ή χαμηλότερη θα ταξινομούνται ως «συμμορφωμένοι».
MRI		Μαγνητική τομογραφία
MS	ΠΣ	Πολλαπλή σκλήρυνση
PPS		Ομάδα βάσει πρωτοκόλλου
PRO		Αναφερόμενη από τον ασθενή έκβαση
RRMS	ΥΔΠΣ	Υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση

SADR		Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
SAE	ΣΑΣ	Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν
SAP		Σχέδιο στατιστικής ανάλυσης
SDV		Επαλήθευση πηγαίων δεδομένων
SPC	ΠΧΠ	Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος μελέτης:	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΓΙΑ ΜΙΑ ΜΗ ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΗ (ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ) ΜΕΛΕΤΗ ΓΙΑ ΤΟ TECFIDERA ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
Περιγραφή μελέτης:	Μία μη παρεμβατική (παρατήρησης), πολυκεντρική μελέτη σε πραγματικές συνθήκες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση που αντιμετωπίζεται με αγωγή φουμαρικού διμεθυλεστέρα (Tecfidera) στην Ελλάδα.
Προγραμματισμένη διάρκεια της μελέτης:	36 μήνες συνολικά.
Κλινική φάση:	IV
Στόχοι:	<p>Ο πρωτεύον στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπτώσεων του Tecfidera στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΥΔΠΣ.</p> <p>Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι η αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών με ΥΔΠΣ σε Tecfidera, της ασφάλειας του Tecfidera και τέλος η εκτίμηση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών στους 12 και 24 μήνες.</p>
Μεθοδολογία:	<p><u>Σχεδιασμός μελέτης:</u></p> <p>Η παρούσα μελέτη λαμβάνει χώρα στην Ελλάδα, σε διάφορα κέντρα ανά την χώρα, προκειμένου να εξασφαλιστεί η καλύτερη εκπροσώπηση ανά την περιφέρεια. Η απόφαση του Ερευνητή να χορηγήσει Tecfidera, είναι σημαντικό να προηγείται της εισαγωγής στη μελέτη.</p> <p>Η συνολική διάρκεια της μελέτης είναι 36 μήνες, εκ των οποίων η περίοδος εισαγωγής είναι 12 μήνες και η παρακολούθηση 24 μήνες. Οι ασθενείς θα προσέρχονται στο κέντρο κάθε 6 μήνες και το πλάνο θα περιλαμβάνει τα εξής στάδια: βασική επίσκεψη, μήνες 6,12,18,24. Η περίοδος εισαγωγής μπορεί να παραταθεί έως ότου επιτευχθεί ο συνολικός αριθμός των ασθενών.</p> <p><u>Συλλογή δεδομένων:</u></p> <p>Η μελέτη βασίζεται σε μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε σε αρκετές προηγούμενες μελέτες για την πολλαπλή σκλήρυνση στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες. Όλα τα δεδομένα θα καταχωρούνται σε κεντρική βάση δεδομένων με τη χρήση του eCRF, ηλεκτρονικού έντυπου καταγραφής περιστατικού, και θα διαχειρίζεται εξουσιοδοτημένος CRO. Εκεί θα περιέχονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες.</p> <p>Τα δεδομένα που συλλέγονται χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες: έναρξης και παρακολούθησης.</p> <p><u>Δεδομένα έναρξης:</u></p> <p>Συλλέγονται κατά την επίσκεψη έναρξης/ βασική επίσκεψη:</p> <ul style="list-style-type: none">• Δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, κτλ)

	<ul style="list-style-type: none"> • Ιατρικό ιστορικό (αριθμός υποτροπών δύο έτη πριν τη συμμετοχή στη μελέτη, βαρύτητα της νόσου, συννοσηρότητες, κτλ) • Δεδομένα εργαστηρίου και εξέτασης • Ποιότητα ζωής (αξιολόγηση με το EQ-5D-3L) • Δοσολογία, τροποποιήσεις και ΑΣ του Tecfidera <p><u>Δεδομένα παρακολούθησης:</u> Συλλέγονται κατά τους μήνες 6,12,18,24:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Δοσολογία και τροποποιήσεις Tecfidera • Συμμόρφωση φαρμακοθεραπείας (αξιολόγηση με MMAS-8) • Ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Tecfidera, συμπεριλαμβανομένων των ΣΑΣ και ΑΣΕΕ. • Αριθμός υποτροπών της νόσου σε κάθε επίσκεψη από την προηγούμενη, για όλη τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. • Ποιότητα ζωής ασθενών (αξιολόγηση με EQ-5D-3L).
Συνολικός αριθμός προγραμματισμένων ασθενών:	400 ασθενείς για εισαγωγή
Διάγνωση και κύρια κριτήρια εισαγωγής:	<p><u>Εισαγωγή:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Άτομα ηλικίας 18-65 ετών. • Ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΔΠΣ). • Ασθενείς για τους οποίους έχει ήδη ληφθεί η απόφαση για χορήγηση Tecfidera, σύμφωνα με την ΠΧΠ του φαρμάκου, πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η επιλογή αυτή δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων αλλά έγκειται στην τρέχουσα πρακτική ενώ η συνταγογράφηση του Tecfidera δε συνδέεται σε καμία περίπτωση με την απόφαση του Ερευνητή να συμπεριληφθεί ο ασθενής στην τρέχουσα μελέτη. • Ασθενείς που απαραίτητως έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης. • Ασθενείς που είναι σε θέση να διαβάσουν, να κατανοήσουν και να συμπληρώσουν το ειδικό ερωτηματολόγιο της μελέτης. <p><u>Αποκλεισμός:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ασθενείς που έχουν άλλες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης όπως κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο. • Ασθενείς που έχουν ξεκινήσει θεραπεία με Tecfidera περισσότερες από 7 ημέρες πριν την εισαγωγή στη μελέτη ή έχουν λάβει DMF σε οποιοδήποτε διαφορετική χρονική στιγμή πριν από την περίοδο αυτή. • Ασθενείς που πληρούν κάποιες αντενδείξεις για τη χορήγηση του Tecfidera, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ΠΧΠ.

	<ul style="list-style-type: none"> Λήψη οποιουδήποτε ερευνητικού φαρμάκου εντός 30 ημερών ή 5 ημιπεριόδων ζωής του ερευνητικού φαρμάκου (οποιοδήποτε από τα δύο διαστήματα είναι μεγαλύτερο) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera.
Διάρκεια παρατήρησης:	24 μήνες παρακολούθησης.
Ασφάλεια:	Κατά την έναρξη/ βασική επίσκεψη, στους 6,12,18,24 μήνες μετά από την εισαγωγή θα συλλέγονται ανεπιθύμητα συμβάντα, σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα καθώς και ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικού ενδιαφέροντος.
Στατιστικές μέθοδοι:	<p><u>Το μέγεθος του δείγματος</u> Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος δε βασίστηκε σε κάποια στατιστική υπόθεση ή έλεγχο καθώς θα εφαρμοστεί μόνο περιγραφική στατιστική ανάλυση. Εκτιμάται ότι οι ασθενείς που ζουν με πολλαπλή σκλήρυνση στην Ελλάδα είναι περίπου 10.000, οπότε το δείγμα των 400 ασθενών, που είναι και ο στόχος της μελέτης, θα προσφέρει ένα έγκυρο και αξιόπιστο αποτέλεσμα. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει επίσημος έλεγχος υπόθεσης και η κύρια ανάλυση θα είναι περιγραφικής φύσης, ένα μέγεθος δείγματος 400 ασθενών αποδείχθηκε να είναι κατάλληλο για την εκτίμηση ενός αναμενόμενου ποσοστού συμμόρφωσης ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή ίσο με 85%, με περιθώριο σφάλματος 3,5%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% και ισχύ μεγαλύτερη του 80%.</p> <p><u>Κύρια και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</u> Μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής θα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση δημογραφικών δεδομένων, κλινικών χαρακτηριστικών, εργαστηριακών δεδομένων και ιατρικού ιστορικού.</p> <p>Οι μέσες διαφορές στη βαθμολογία του EQ-5D-3L και το MMAS-8 από την έναρξη θα αξιολογούνται με t-test για εξαρτημένες μεταβλητές (paired samples t-test) ή τον ισοδύναμο έλεγχο Wilcoxon, εάν δεν πρόκειται για κανονική κατανομή. Η ετήσια συχνότητα υποτροπών στους 12 και 24 μήνες θα αξιολογείται ως ο λόγος του συνολικού αριθμού υποτροπών δια των συνολικών ανθρωποετών με κίνδυνο υποτροπής. Όλα τα ΑΣ, ΣΑΣ και ΑΣΕΕ θα συνοψιστούν ανά περιστατικό, τύπο και αιτιότητα με το Tecfidera. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα συμβάν θα εκτιμάται με τη χρήση διαστημάτων εμπιστοσύνης 95%.</p> <p><u>Χειρισμός ελλιπών δεδομένων</u> Στην περίπτωση που υπάρχουν ελλιπή δεδομένα ή κάποιος ασθενής αποχωρήσει πριν την ολοκλήρωση της μελέτης, οι βαθμολογίες των υποκλιμάκων μπορούν να συμπληρωθούν κατ' αναλογία εφόσον οι απαντήσεις έχουν δοθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% της κάθε υποκλίμακας.</p>
Ημερομηνία:	Οκτώβριος 2018

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

Η πολλαπλή σκλήρυνση(ΠΣ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης και αυτοάνοση διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση, γλοΐωση και απώλεια νευραξόνων, που οδηγούν σε ποικιλία νευρολογικών συμπτωμάτων και αναπηρία [1]. Η ασθένεια προσβάλλει συνήθως ασθενείς στην αρχή της ενηλικίωσής τους, με μέσο όρο έναρξης συμπτωμάτων περίπου στην ηλικία των 29 ετών. Υπολογίζεται ότι περίπου 2.500.000 άνθρωποι παγκοσμίως έχουν διαγνωσθεί με αυτήν την ασθένεια, με μέση εκτιμώμενη εμφάνιση 2,5 άτομα ανά 100.000 άτομα και επιπολασμό 30 ανά 100.000 άτομα [2]. Οι γυναίκες επηρεάζονται σε διπλάσιο ποσοστό σε σχέση με τους άντρες. Κατά την εμφάνιση, 85-87 % των ασθενών έχουν διαγνωστεί με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα νόσο (ΥΔΠΣ), με σχεδόν τους μισούς από αυτούς να αναπτύσσουν μία δευτερογενή προοδευτική πολλαπλή σκλήρυνση μέσα σε 10-15 χρόνια από την έναρξη της ΥΔΠΣ[3,4].

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Όλο και περισσότερες ενδείξεις δείχνουν ότι επηρεάζεται τόσο από περιβαλλοντικούς παράγοντες όσο και από γενετικούς [1]. Παρουσιάζεται απομυελίνωση, φλεγμονή αξονικής βλάβης και γλοΐωση, οι οποίες οδηγούν σε διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις. Τα συμπτώματα που αναφέρονται συχνότερα περιλαμβάνουν κινητική αδυναμία, παραισθησίες, διαταραχές του συντονισμού και της όρασης [1,5].

Η πολλαπλή σκλήρυνση εξακολουθεί να είναι μία ανίατη πάθηση, με τον κύριο στόχο της θεραπείας να είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης μακροπρόθεσμης αναπηρίας, η μείωση του αριθμού των υποτροπών, η αντιμετώπιση των παροξύνσεων και η ανακούφιση των συμπτωμάτων [6,7].

Οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMTs) όπως η ιντερφερόνη βήτα (IFN-β) και η οξική γλατιραμέρη θεωρούνται τα φάρμακα πρώτης γραμμής, ενώ η ναταλιζουμάμπη ή η μιτοξανδρόνη χρησιμοποιούνται ως φάρμακα δεύτερης γραμμής [8,11]. Ωστόσο, αυτές οι τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) εξακολουθούν να είναι μετρίως αποτελεσματικές και απαιτούν υποδόριες ενέσεις ή ενδοφλέβια έγχυση, παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση με τη θεραπεία [12]. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί νέα από του στόματος φάρμακα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας διαλείπουσας πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΔΠΣ), όπως φουμαρικός διμεθυλεστεράς (DMF), φινγκολιμόδη και τεριφλουνομίδη [13,14].

Ο φουμαρικός διμεθυλεστεράς (DMF) έχει εγκριθεί ως από του στόματος φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της ΥΔΠΣ στις ΗΠΑ και την ΕΕ[15,16].

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

Προκλινικά δεδομένα

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης έως και 2 έτη σε ποντίκια και αρουραίους. Σε ποντίκια, η επίπτωση του καρκινώματος των νεφρικών σωληναρίων αυξήθηκε σε ισοδύναμη έκθεση(περιοχή κάτω της καμπύλης) με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο και σε αρουραίους σχεδόν τριπλασιάστηκε η έκθεση σε σχέση με τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Η επίπτωση του θηλώματος του πλακώδους επιθηλίου και του καρκινώματος του μη αδενικού τμήματος του στομάχου (προστομάχος) αυξήθηκε επίσης σε ισοδύναμη έκθεση με τη δόση στα ποντίκια και κάτω από αυτό το επίπεδο στους αρουραίους. Δεν υπάρχει ωστόσο αντίστοιχο τμήμα στον άνθρωπο με αυτό του προστομάχου των τρωκτικών. Παρατηρήθηκε νεφρική τοξικότητα επίσης σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Ωστόσο, η προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στους ανθρώπους δεν αποκάλυψε παρόμοια αξιοσημείωτα ευρήματα νεφρικής δυσλειτουργίας.

Κλινικά ευρήματα

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του φουμαρικού διμεθυλεστέρα (DMF) δεν είναι πλήρως κατανοητός. Οι μελέτες υποδεικνύουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις και κυτταροπροστατευτικές ιδιότητές του, φαίνεται να μεσολαβούνται αρχικά μέσω της ενεργοποίησης της μεταγραφικής οδού του πυρηνικού παράγοντα NrF2 [Nuclear factor (erythroid- derived 2)- like 2 (NrF2)] [17,18]. Η οδός NrF2 θεωρείται σημαντικός ρυθμιστής της απόκρισης στο οξειδωτικό στρες. Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας (DMF) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει μέσω θετικής ρύθμισης τα αντιοξειδωτικά γονίδια που εξαρτώνται από τον NrF2 των ασθενών (πχ αφυδρογονάση NAD(P)H, κινόνη 1, NQO1). Έχει αποδειχθεί in vitro ότι αυτή η αγωγή και ο κύριος μεταβολίτης του, ο φουμαρικός μονομεθυλεστέρας, αλλάζουν το μοτίβο διαφοροποίησης των T βοηθητικών κυττάρων από Th1 (προφλεγμονώδη) σε Th2 (αντιφλεγμονώδη), αναστέλλουν τη συγκόλληση των λευκοκυττάρων και μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών [19,21]. Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ψωρίαση, ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας επηρέασε τους φαινοτύπους των λεμφοκυττάρων μέσω αρνητικής ρύθμισης των προφίλ των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TH1, TH17) και προδιέθεσε σε παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (TH2). Ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας (DMF) κατέδειξε θεραπευτική δράση σε πολλαπλά μοντέλα φλεγμονωδών και νευροφλεγμονωδών τραυματισμών.

Οι Karpos et al διεξήγαγαν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη (RCT), διπλά τυφλή, με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης IIb σε 257 ασθενείς ηλικίας 18-55 ετών με διάγνωση RMMS. Η RRMS ορίστηκε με βάση τα κριτήρια McDonald, μία βαθμολογία έναρξης από 0 έως 5 σε Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS), τη δραστηριότητα της κλινικής νόσου και την ακτινολογική παρουσίαση της Gd προσλαμβάνουσας βλάβης σε μαγνητικές τομογραφίες (MRI) εγκεφάλου [22]. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 120 mg DMF (αναφέρεται επίσης ως BG-12 στα περιοδικά) άπαξ ημερησίως (n=64), 120 mg τρεις φορές ημερησίως (n=64), 240 mg τρεις φορές ημερησίως (n=64) ή εικονικό φάρμακο (n=65) για 24 βδομάδες. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο συνολικός αριθμός των νέων Gd προσλαμβάνουσών βλαβών σε μαγνητικές τομογραφίες (MRI) εγκεφάλου. Η θεραπεία με 240 mg τρεις φορές ημερησίως μείωσε το μέσο συνολικό αριθμό των νέων βλαβών κατά 69% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,4 έναντι 4,5, $p < 0.0001$). Αυτή η αγωγή μείωσε επίσης το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) κατά 32% (0,44 έναντι 0,65 για το εικονικό

φάρμακο, $p=0.272$)[22]. Μία ανάλυση υποομάδων αυτής της μελέτης από την ίδια ομάδα έδειξε σημαντική μείωση των Gd προσλαμβανουσών βλαβών σε ασθενείς σε θεραπεία με DMF σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών [23].

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 2 ετών, πολυεθνικές μελέτες φάσης III διενεργήθηκαν για την εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του DMF σε ενήλικες με ΥΔΠΣ: οι μελέτες DEFINE (προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της από του στόματος χορήγησης φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση) και CONFIRM (φάρμακο σύγκρισης και από του στόματος χορήγησης φουμαρικού διμεθυλεστέρα σε υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση)[24,25].

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης DEFINE ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι υποτροπίασαν στα 2 χρόνια, ενώ η μελέτη CONFIRM έδειξε το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπής επίσης να είναι στα 2 χρόνια. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της μελέτης DEFINE περιλάμβαναν τον αριθμό των Gd προσλαμβανουσών βλαβών, τον ARR και τον αριθμό των νέων ή διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών σε σταθμισμένες εικόνες T2. Στη μελέτη CONFIRM, τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τον αριθμό των νέων ή διευρυμένων υπέρπυκνων βλαβών σε σταθμισμένες εικόνες T2, τον αριθμό των νέων υπόπυκνων βλαβών σε εικόνες T1 και το ποσοστό των ασθενών με υποτροπή της νόσου. Η εξέλιξη της αναπηρίας, ο χρόνος έως την εξέλιξη της αναπηρίας και η ασφάλεια του προφίλ του δοσολογικού σχήματος ήταν πρόσθετα δευτερεύοντα τελικά σημεία και στις δύο μελέτες.

Δεδομένου ότι η πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία ετερογενής νόσος και οι ασθενείς έχουν ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών έναρξης που θα μπορούσαν να έχουν αντίκτυπο στη θεραπεία, οι αναλύσεις υποομάδων αμφότερων των μελετών DEFINE & CONFIRM έχουν διεξαχθεί για την περαιτέρω αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας αυτού του φαρμάκου [26,27]. Οι υποομάδες των ασθενών στρωματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά έναρξης και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Στο σύνολό τους, τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων των υποομάδων δείχνουν ότι ο DMF είναι αποτελεσματικός σε υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με RRMS με διαφορετικά χαρακτηριστικά νόσου και δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Η μετανάλυση των ενοποιημένων δεδομένων αυτών των δύο μελετών φάσης III έχουν εξετάσει επίσης την αποτελεσματικότητα του DMF σε πρόσφατα διαγνωσμένη RRMS, σε ασθενείς με νόσο υψηλής ενεργότητας, σε χρήστες ιντερφερόνης σε προηγούμενη θεραπεία και μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη, παρέχοντας πρόσθετες αποδείξεις για την πιθανή αποτελεσματικότητα ευρέος φάσματος του DMF [28,29]. Βέβαια, είναι χρήσιμο αυτές οι αναλύσεις να ερμηνεύονται με σύνεση, λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος που εξετάστηκε.

Μία ανοιχτή 8ετής μελέτη επέκτασης, που ονομάζεται ENDORSE, βρίσκεται σε εξέλιξη για την εκτίμηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας του DMF. Στους ασθενείς των μελετών DEFINE & CONFIRM προσφέρθηκε η δυνατότητα να εισαχθούν στη μελέτη, με εκείνους σε ενεργή θεραπεία να συνεχίζουν με την ίδια δοσολογία, ενώ οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και οξική γλατιραμέρη τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε

DMF δύο ή τρεις φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα έδειξαν σταθερή αποτελεσματικότητα για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας σε ασθενείς με RRMS. Το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασαν στα 4 χρόνια ήταν 36,2%, ενώ το 15,4% παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου. Το ποσοστό των ασθενών που άλλαξαν από εικονικό φάρμακο ή οξική γλατιραμέρη και ανέφεραν εξέλιξη της νόσου στα 4 χρόνια ήταν 19,9% και 23,1% αντίστοιχα. Οι βελτιώσεις απεικόνισης MRI έχουν επίσης διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης [30-32].

Στην προσπάθεια για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για την ΠΣ, λίγες συγκριτικές αναλύσεις νέων θεραπειών είναι διαθέσιμες, όπου στις περισσότερες χρησιμοποιείται η ιντερφερόνη ως φάρμακο αναφοράς [33,34]. Στην CONFIRM χρησιμοποιήθηκε η οξική γλατιραμέρη, αν και ο στόχος της δεν ήταν η σύγκριση μεταξύ αυτής και DMF [25].

Άξιο είναι να αναφέρουμε ότι οι Hutchinson et al χρησιμοποίησαν μία μικτή συγκριτική προσέγγιση θεραπείας, προκειμένου να συγκρίνουν έμμεσα DMF με ιντερφερόνη β 1α, ιντερφερόνη β 1β, φινγκολιμόδη, ναταλιζουμάμπη, τεριφλουνομίδη και οξική γλατιραμέρη σε ενήλικες με RMMS [35]. Συμπεριλήφθηκαν 27 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και επιλέχθηκε δόση 240 mg DMF δύο φορές τη ημέρα, καθώς αυτό είναι το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα στις ΗΠΑ. Το αποτέλεσμα ήταν ότι το DMF οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, την οξική γλατιραμέρη και τις ιντερφερόνες αλλά ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από τη ναταλιζουμάμπη. Βέβαια το κυριότερο μειονέκτημα αυτής της σύγκρισης είναι ότι υπήρχε ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Ποιότητα ζωής από τη χρήση του DMF

Σε ασθενείς που πάσχουν από ΠΣ, η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL), αναφέρεται χαμηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι κλίμακες που χρησιμοποιούν οι νευρολόγοι, όπως η EDSS, δεν περιλαμβάνουν συμπτώματα που να έχουν αντίκτυπο στην ποιότητα της ζωής όπως ο σωματικός πόνος και η χαμηλή ζωτικότητα. Ως εκ τούτου, οι μετρήσεις της HRQoL λαμβάνουν υπόψη την επίπτωση της νόσου από την πλευρά των ασθενών και μπορούν να παρέχουν μια συνολική εικόνα της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Και οι δύο μελέτες, DEFINE & CONFIRM, περιέλαβαν μετρήσεις σχετικά με την ποιότητα ζωής (HRQoL). Μετρήθηκε η περίληψη νοητικών και σωματικών στοιχείων του σύντομου εντύπου επισκόπησης υγείας 36 στοιχείων (SF-36 MCS και PCS αντίστοιχα) και η οπτική αναλογική κλίμακα (βαθμολογία VAS).

Προφίλ ασφαλείας του DMF

Τα δεδομένα ασφαλείας για το DMF προέρχονται από τις μελέτες DEFINE & CONFIRM καθώς και από τις πληροφορίες συνταγογράφησης.

Η θεραπεία με DMF σε ενήλικες ασθενείς με RMMS ήταν καλά ανεκτή. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (συχνότητα εμφάνισης >10%) για τους ασθενείς σε θεραπεία με DMF ήταν η ερυθρίαση και γαστρεντερικά συμβάντα, όπως διάρροια, ναυτία, έμετος και κοιλιακό

άλγος. Αυτά τα συμβάντα έχουν την τάση να εμφανίζονται κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και ενδέχεται να συνεχίσουν να εκδηλώνονται αλλά περιοδικά. Το συχνότερο σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ήταν η υποτροπή της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DMF στις μελέτες DEFINE & CONFIRM, οι τιμές των λεμφοκυττάρων μειώθηκαν. Ωστόσο, καμία διακοπή θεραπείας δεν άρχισε λόγω αυτής της εκδήλωσης ούτε παρατηρήθηκε κάποια σοβαρή λοίμωξη σε ασθενείς με αριθμό λεμφοκυττάρων $<0,5 \cdot 10^9 / \text{lt}$.

Εμπορική διαθεσιμότητα του DMF

Το Tecfidera (DMF) διατίθεται ως σκληρά γαστροανθεκτικά καψάκια που είτε περιέχουν 120 mg είτε 240 mg DMF για από του στόματος χορήγηση και ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ΥΔΠΣ. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) Biogen Idec Ltd υπέβαλε στις 28/2/2012 αίτηση για Άδεια Κυκλοφορίας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για το Tecfidera, μέσω της κεντρικής διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 3(2)(β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Η επιλεξιμότητα της κεντρικής διαδικασίας στηρίχθηκε στην επίδειξη σημαντικής θεραπευτικής καινοτομίας.

Το Tecfidera έχει εγκριθεί στην ΕΕ με αριθμούς άδειας κυκλοφορίας: EU/1/13/837/001, EU/1/13/837/002, EU/1/13/837/003.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρωταρχικός στόχος

Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπτώσεων του Tecfidera στην ποιότητα ζωής των ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ).

Δευτερεύοντες στόχοι

Οι δευτερεύοντες στόχοι της παρούσας μελέτης είναι οι εξής:

- Η αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών με ΥΔΠΣ σε Tecfidera.
- Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Tecfidera σε πραγματικές συνθήκες.
- Η εκτίμηση του ετησιοποιημένου ποσοστού υποτροπών στους 12 και 24 μήνες.

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Κύριο καταληκτικό σημείο:

Το κύριο καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης αφορά το πως η χρήση του Tecfidera από ασθενείς με ΥΔΠΣ επηρέασε την ποιότητα της ζωής τους. Αυτό αξιολογήθηκε από την αλλαγή στη βαθμολογία του EQ-5D-3L σε συμμετέχοντες στη μελέτη ανάμεσα στην έναρξη/ βασική επίσκεψη, στους μήνες 6,12,18,24 ή το τέλος της μελέτης.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αυτής της μελέτης είναι τα εξής:

- Η αλλαγή στη βαθμολογία του MMAS-8 σε συμμετέχοντες στη μελέτη ανάμεσα στους μήνες 6,12,18,24 ή το τέλος της μελέτης.
- Ανεπιθύμητα συμβάντα (ΑΣ), όσων αφορά τη συχνότητα εμφάνισης, τη σοβαρότητα και ειδικού ενδιαφέροντος (ΑΣΕΕ). Αριθμός των υποτροπών στα 2 έτη πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη και στη συνέχεια στους 6,12,18,24 μήνες ή την επίσκεψη πρόωρης διακοπής.
- Η ετήσια συχνότητα υποτροπών στους 12 και 24 μήνες.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ

Οι μεταβλητές της μελέτης είναι:

- Η βαθμολογία του EQ-5D-3L.
- Η βαθμολογία του MMAS-8.
- Ο αριθμός των υποτροπών της νόσου σε κάθε μία από τις επισκέψεις παρακολούθησης της μελέτης.
- Ο αριθμός και το είδος των ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ).
- Δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο, οικογενειακή κατάσταση, μορφωτικό επίπεδο, κτλ).
- Στοιχεία ιατρικού ιστορικού (δόση και τροποποιήσεις Tecfidera, ηλικία πρώτης εμφάνισης των συμπτωμάτων ΠΣ, ημερομηνία της διάγνωσης της ΠΣ, ο αριθμός των υποτροπών δύο έτη πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, το επίπεδο βαρύτητας της ασθένειας, συννοσηρότητα, ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής θεραπειών εντός και εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΑΙ ΤΥΠΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

400 ενήλικοι ασθενείς χωρίς προγενέστερη θεραπεία με DMF οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με ΥΔΠΣ και θα ξεκινήσουν θεραπεία με Tecfidera έως και 1 εβδομάδα πριν από την εισαγωγή στη μελέτη θα περιλαμβάνονται.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Κάθε ασθενής πρέπει να πληροί όλα τα παρακάτω κριτήρια έτσι ώστε να κριθεί κατάλληλος για εισαγωγή στη μελέτη:

- Άτομα ηλικίας 18-65 ετών.
- Ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση της ΥΔΠΣ.
- Ασθενείς για τους οποίους έχει ήδη ληφθεί η απόφαση θεραπείας με Tecfidera πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η επιλογή αυτής της θεραπευτικής αγωγής δεν αποφασίζεται εκ των προτέρων αλλά έγκειται στην τρέχουσα πρακτική ενώ η συνταγογράφηση του Tecfidera δε συνδέεται σε καμία περίπτωση με την απόφαση του ιατρού να συμπεριληφθεί ο ασθενής στην τρέχουσα μελέτη.
- Οι ασθενείς πρέπει να έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.
- Οι ασθενείς πρέπει να είναι σε θέση να διαβάσουν, να κατανοήσουν και να συμπληρώσουν το ειδικό ερωτηματολόγιο της μελέτης.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Εάν οποιοσδήποτε ασθενής πληροί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια τότε δεν μπορεί να περιληφθεί στην παρούσα μελέτη. Τα κριτήρια είναι τα εξής:

- Ασθενείς που έχουν άλλες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης, όπως κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS) ή προοδευτικές μορφές.
- Οι ασθενείς που έχουν ήδη ξεκινήσει θεραπεία με Tecfidera περισσότερες από 7 ημέρες πριν από την εισαγωγή στη μελέτη ή έχουν λάβει DMF σε οποιαδήποτε διαφορετική χρονική στιγμή πριν από την περίοδο αυτή.
- Οι ασθενείς που πληρούν κάποιες από τις αντενδείξεις για τη χορήγηση του Tecfidera, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ΠΧΠ.
- Ασθενείς που έχουν λάβει οποιοδήποτε ερευνητικό φάρμακο εντός 30 ημερών ή 5 ημιπεριόδων ζωής του ερευνητικού φαρμάκου (οποιοδήποτε από τα δύο διαστήματα είναι μεγαλύτερο) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tecfidera.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΝΤΑΓΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ένας ασθενής θα θεωρηθεί ενταγμένος στη μελέτη μετά από την ανάγνωση και την υπογραφή του ICF.

ΠΡΟΩΡΗ ΑΠΟΧΩΡΗΣΗ Ή ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

Καθώς η απόφαση για τη θεραπεία ανήκει στον θεράποντα ιατρό και δεν δεσμεύεται για τη συμμετοχή του ασθενούς στη μελέτη, ο ερευνητής έχει το δικαίωμα να αποσύρει έναν ασθενή από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή. Επίσης οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να αποχωρήσουν οικειοθελώς από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο. Οι λόγοι για τη διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν ή η αποχώρηση από τη μελέτη μπορεί να περιλαμβάνουν ενδεικτικά τους εξής λόγους:

- Ανάκληση της συγκατάθεσης του ασθενούς ανά πάσα στιγμή.
- Ο ασθενής πληροί ένα κριτήριο αποκλεισμού που είτε αναπτύχθηκε πρόσφατα είτε δεν είχε αναγνωριστεί προγενέστερα.
- Απόφαση του ερευνητή/ ιατρού.
- Σημαντική παραβίαση του πρωτοκόλλου.
- Απώλεια της δυνατότητας παρακολούθησης του ασθενούς.

Η τελευταία επίσκεψη αυτών των ασθενών θα αποτελέσει το σημείο συλλογής δεδομένων στο τέλος της μελέτης/ κατά την πρόωρη διακοπή για αυτόν τον ασθενή. Για τους ασθενείς των οποίων η κατάσταση είναι ασαφής γιατί αδυνατούν να προσέλθουν στις επισκέψεις της μελέτης χωρίς όμως να δηλώνουν πρόθεση διακοπής, ο ερευνητής μπορεί να επικοινωνεί με τον ασθενή σύμφωνα με τη δική του συνήθη κλινική πρακτική.

Διαδικασία αποχώρησης

Εάν ένας ασθενής διακόψει εθελοντικά τη θεραπεία ή αποχωρήσει αυτοβούλως από τη μελέτη, είναι σκόπιμο να ερωτηθεί για τους λόγους που τον ώθησαν σε αυτήν την ενέργεια και αν προέκυψαν κάποια ανεπιθύμητα συμβάντα, που επιβάλλεται να παρακολουθούνται μέχρι την αποδρομή ή τη σταθεροποίησή τους, που τον επηρέασαν. Είναι σημαντικό να υπάρχει επικοινωνία με αυτόν τον ασθενή ώστε να αξιολογηθεί η κατάστασή του στο τέλος της μελέτης, εκτός και αν ο ασθενής αυτός έχει αποσύρει ενεργά τη συγκατάθεσή του για οποιαδήποτε επικοινωνία.

Διακοπή της μελέτης από το Χορηγό

Ο Χορηγός διατηρεί το δικαίωμα να διακόψει τη μελέτη συνολικά ή σε μία συγκεκριμένη τοποθεσία της, ανά πάσα στιγμή για τους εξής λόγους:

- Μη επίτευξη των αναμενόμενων στόχων ένταξης, συνολική ή σε συγκεκριμένα κέντρα.
- Εμφάνιση οποιονδήποτε πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη συνέχιση της μελέτης.
- Παραβίαση του πρωτοκόλλου ή οποιοδήποτε όρου της κλινικής μελέτης από συμμετέχον κέντρο ή ερευνητή.

Μετά από μία τέτοια απόφαση ο ερευνητής οφείλει να επικοινωνήσει με όλους τους ασθενείς αμέσως, εάν υπάρχει ανησυχία για την ασφάλεια, ή μέσα σε μία βδομάδα εάν συντρέχουν άλλοι λόγοι. Όπως ορίζει ο Χορηγός, όλο το υλικό της μελέτης θα πρέπει να συλλεχθεί και να συμπληρωθούν όλα τα έντυπα αναφοράς περιστατικών (CRF) όσο πληρέστερα γίνεται.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΕΝΤΡΩΝ

Ο Χορηγός έχει το δικαίωμα να αντικαταστήσει οποιοδήποτε κέντρο ανά πάσα στιγμή. Οι λόγοι μπορεί να είναι οι εξής:

- Υπερβολικά χαμηλός ρυθμός ένταξης ασθενών στη μελέτη.
- Ανεπαρκής συμμόρφωση με το πρωτόκολλο.
- Ανακριβής ή ελλιπής καταγραφή δεδομένων.
- Η μη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές για Ορθή Φαρμακοεπιδημιολογική Πρακτική (GPP) ή κάθε άλλη σχετική τοπική νομοθεσία ή κατευθυντήρια γραμμή.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος έχει λάβει υπόψη πιθανές αποχωρήσεις ή διακοπές και καμία αντικατάσταση δεν θα πραγματοποιείται κατά την περίοδο παρακολούθησης της μελέτης. Ωστόσο, η αντικατάσταση των ασθενών θα επιτρέπεται κατά την περίοδο εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη έτσι ώστε να διασφαλίζεται επαρκής πληθυσμός μελέτης σε περίπτωση που το ποσοστό των αποχωρήσεων είναι μεγαλύτερο από το προβλεπόμενο.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΡΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Η φαρμακευτική αγωγή την μελέτης είναι το Tecfidera, το οποίο κυκλοφορεί με τη μορφή σκληρών γαστροανθεκτικών καψακίων που είτε περιέχουν 120 mg είτε 240 mg DMF για από του στόματος χορήγηση.

Η θεραπεία με Tecfidera θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός ερευνητή με εμπειρία τη θεραπεία της νόσου. Η ΠΧΠ αναφέρει ότι η αρχική δόση πρέπει να είναι 120 mg δύο φορές ημερησίως με αύξηση μετά από 7 ημέρες σε 240 mg δύο φορές ημερησίως. Η προσωρινή μείωση της δόσης σε 120 mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ερυθρίασης και γαστρεντερικών αντιδράσεων. Εντός 1 μηνός, η συνιστώμενη δόση των 240 mg δύο φορές την ημέρα θα πρέπει να συνεχίζεται. Η αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με την τροφή γιατί έτσι βελτιώνεται η ανεκτικότητα, ειδικά για εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν ερυθρίαση ή γαστρεντερικές αντιδράσεις. Με βάση τον τρόπο δράσης της δραστικής ουσίας δεν υπάρχουν θεωρητικοί λόγοι για οποιαδήποτε απαίτηση προσαρμογής δόσης στους ηλικιωμένους.

ΠΡΟΓΕΝΕΣΤΕΡΗ ΚΑΙ ΣΥΓΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αυτή η μελέτη είναι μία μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης των ασθενών που έχουν κριθεί κατάλληλοι για τη χορήγηση Tecfidera σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού τους. Δεν επιτίπτει επομένως στο πλαίσιο ή στο σκοπό της παρούσας μελέτης να προτείνει ή να αναστείλει τη χορήγηση άλλων φαρμάκων κατά την περίοδο της μελέτης. Για όλη την περίοδο της παρακολούθησης θα συλλέγονται δεδομένα για δοσολογίες και συγχωρηγούμενα φάρμακα για την πολλαπλή σκλήρυνση καθώς επίσης και για άλλα συνταγογραφούμενα φάρμακα. Τα συγχωρηγούμενα αυτά φάρμακα θα τεκμηριώνονται στο

eCRF από την πρώτη ημερομηνία χορήγησης του Tecfidera έως το τέλος της μελέτης. Η δοσολογία, η ημερομηνία έναρξης και λήξης της θεραπείας, η συχνότητα της χορήγησης καθώς και ο αριθμός και τα στοιχεία σχετικά με την τροποποίηση όσον αφορά τη χορήγηση του Tecfidera και τη συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή θα συλλέγονται στις αντίστοιχες ενότητες του eCRF.

ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Η απόφαση της διακοπής της θεραπείας έγκειται στον ερευνητή με τη σύμφωνη απόφαση του ασθενούς και δεν καθορίζεται από αυτό το πρωτόκολλο. Σύμφωνα με την ΠΧΠ, οι ακόλουθες περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας:

- Κύηση.
- Σοβαρή ερυθρίαση, η οποία χαρακτηρίζεται από γενικευμένο ερύθημα, εξάνθημα ή/και κνησμό.
- Σοβαρά γαστρεντερικά συμβάντα, όπως γαστρεντερίτιδα.
- Σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να ελέγχεται.
- Αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,5 \cdot 10^9/l$.
- Ουδετεροπενία.
- Ανωμαλίες των ηπατικών ενζύμων >3 φορές ULN.
- Μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.
- Κακοήθειες.

Η επίσκεψη πρόωρης διακοπής πρέπει να ολοκληρώνεται για ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με Tecfidera πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΛΑΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μία μη παρεμβατική, πολυκεντρική μελέτη φάσης IV σε πραγματικές συνθήκες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση που αντιμετωπίζεται με Tecfidera στην Ελλάδα. Σαφώς υπάρχουν και κάποιοι δευτερεύοντες στόχοι που θα αξιολογηθούν και είναι η συμμόρφωση των ασθενών, η ασφάλεια και ο ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπών. Οι ασθενείς είναι ενήλικοι με ΥΔΠΣ, δεν έχουν λάβει στο παρελθόν Tecfidera και ο θεράπων ιατρός έχει συνταγογραφήσει την αγωγή έως και μία εβδομάδα πριν από την εισαγωγή στη μελέτη.

Αναμένεται ότι 400 ασθενείς θα ενταχθούν στη μελέτη, σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που αναλύθηκαν. Θα τηρηθεί η χορήγηση του Tecfidera σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες και τη συνήθη κλινική πρακτική. Οι ερευνητές θα συμμετάσχουν από μία ευρεία γεωγραφική κατανομή της χώρας, ώστε να εξασφαλιστεί κατάλληλη εκπροσώπηση από όλες τις περιοχές της Ελλάδας. Επίσης η μελέτη θα διεξαχθεί περίπου σε 25 κέντρα από όλη την επικράτεια και κάποια μπορεί να προστεθούν ή να αφαιρεθούν λόγω κακής απόδοσης ή για λόγους που έχουν αναλυθεί σχετικά στη «Διακοπή της μελέτης από το Χορηγό».

Η συνολική διάρκεια της μελέτης θα είναι 36 μήνες, εκ των οποίων η περίοδος της εισαγωγής θα είναι 12 μήνες και η περίοδος παρακολούθησης 24 μήνες. Οι επισκέψεις των ασθενών θα τεκμηριώνονται κάθε 6 μήνες και η περίοδος εισαγωγής μπορεί να παραταθεί έως ότου επιτευχθεί ο συνολικός αριθμός των ασθενών.

Ημερομηνία έναρξης της μελέτης:

Ορίζεται ως η ημερομηνία εισαγωγής του πρώτου ασθενούς.

Ημερομηνία λήξης της μελέτης:

Το τέλος της μελέτης ορίζεται ως η ημερομηνία τελευταίου ασθενούς-τελευταίας επίσκεψης (LPLV) ή τελευταίου ασθενούς-τελευταίας αξιολόγησης (LPLA), ανάλογα με το ποια είναι η τελευταία. Η LPLV είναι είτε η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου ασθενούς για την ολοκλήρωση της μελέτης είτε η ημερομηνία κατά την οποία τα τελευταία δεδομένα του τελευταίου ασθενούς, τα οποία απαιτούνται για τη στατιστική ανάλυση, λαμβάνονται, όποια είναι η μεταγενέστερη ημερομηνία.

Ορόσημα

Τα προγραμματισμένα ορόσημα της μελέτης είναι τα εξής:

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΟΡΟΣΗΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πληθυσμός:	Στόχος ένταξης 400 ασθενών
Πρώτος ασθενής:	3 ^ο τρίμηνο του 2018
Τελευταίος ασθενής που εντάσσεται:	12 μήνες μετά την εισαγωγή του πρώτου ασθενούς
Τελευταίος ασθενής που ολοκληρώνει:	24 μήνες μετά το τέλος της ένταξης
Διαθεσιμότητα τελικών δεδομένων:	4 μήνες αφού ολοκληρώσει και ο τελευταίος ασθενής
Ενδιάμεση ανάλυση:	Ναι, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έχουν ολοκληρώσει 12 μήνες παρακολούθησης

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η προτεινόμενη μελέτη θα καταγράψει τα δεδομένα με έναν απλό τρόπο που να μπορεί εύκολα να ερμηνευθεί παρέχοντας πληροφορίες για το πως το Tecfidera μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΥΔΠΣ καθώς επίσης να αξιολογηθεί η συμμόρφωση, η ασφάλεια και ο ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπών.

Ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής θα αξιολογείται με τη χρήση ενός καλά επικυρωμένου εργαλείου, του EQ-5D-3L (EuroQol). Πρόκειται για ένα πολυδιάστατο εργαλείο που αποτελείται από πέντε ερωτήσεις που αφορούν πέντε πεδία ποιότητας ζωής σχετιζόμενα με την υγεία (κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, καθημερινές δραστηριότητες, πόνος/ δυσφορία και άγχος/ κατάθλιψη). Η ευρωπαϊκή τιμή αναφοράς θα χρησιμοποιείται για τη μετατροπή των καταστάσεων υγείας στο ενιαίο ερωτηματολόγιο επισκόπησης EQ-5D-3L (Greiner et al). Υψηλότερες τιμές αντιστοιχούν σε καλύτερα επίπεδα κατάστασης υγείας.

Συμμόρφωση με τη θεραπεία

Για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τη θεραπεία θα χρησιμοποιηθεί το εργαλείο MMAS-8. Αυτή η κλίμακα περιέχει 8 ερωτήσεις σχετικά με την προηγούμενη χορήγηση αγωγής με ένα σχέδιο βαθμολογίας «ναι» και «όχι» για τα πρώτα 7 στοιχεία και μία απάντηση σε κλίμακα Likert 5 σημείων για το τελευταίο στοιχείο. Οι βαθμολογίες για κάθε ασθενή θα μπορούν να ταξινομηθούν σε υψηλή, μέση και χαμηλή συμμόρφωση.

Αξιολόγηση της ασφάλειας και του ετησιοποιημένου ρυθμού υποτροπών

Θα αξιολογούνται ενεργά σε όλη τη διάρκεια κάθε συμμετοχής ασθενούς στη μελέτη α) η εμφάνιση, σοβαρότητα και το είδος των ΑΣ με την πάροδο του χρόνου και β) ο ετησιοποιημένος ρυθμός υποτροπών κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου παρακολούθησης. Κλινικά ΑΣ που σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκου, σοβαρά και μη σοβαρά, θα καταγράφονται στο eCRF κατά τη συνολική περίοδο παρατήρησης μαζί με την αξιολόγηση βαρύτητας του Ερευνητή(Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα [CTCAE] του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου [NCI], τη σοβαρότητα και τη συσχέτιση με τη θεραπεία. Τα CTCAE του NCI είναι διαθέσιμα στη σελίδα: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΕ ΚΑΘΕ ΕΠΙΣΚΕΨΗ

Η συγκεκριμένη μελέτη που είναι παρατήρησης, δεν επιβάλλει οποιεσδήποτε διαγνωστικές/θεραπευτικές παρεμβάσεις ή αυστηρό πρόγραμμα επισκέψεων. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική όσον αφορά τη συχνότητα των επισκέψεων, τους τύπους αξιολόγησης που πραγματοποιούνται και τη συμμόρφωση με τις τοπικές απαιτήσεις συνταγογράφησης για το Tecfidera. Κατά τη διάρκεια των διαδικασιών της μελέτης οι συνοδοί θα πρέπει να περιμένουν σε διαφορετικό χώρο, εκτός και αν χρειάζεται να δώσουν κάποιες πληροφορίες που ο ασθενής δε μπορεί να δώσει μόνος του.

Επίσκεψη έναρξης (Μήνας 0)

Οι ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με DMF που διαγνώστηκαν με ΥΔΠΣ, οι οποίοι έλαβαν συνταγογράφηση για να αρχίσουν θεραπεία με Tecfidera έως και μία εβδομάδα πριν από την έναρξη, σύμφωνα με την κλινική πρακτική και την ΠΧΠ, θα αξιολογούνται ως προς την καταλληλότητά τους για συμμετοχή σε αυτή τη μελέτη.

Πριν από οποιοσδήποτε δραστηριότητες που σχετίζονται με τη μελέτη, ο ασθενής θα υπογράψει ένα έντυπο συγκατάθεσης μετά από κατάλληλη ενημέρωση που θα του έχει παρασχεθεί και αφού έχει δοθεί ο απαραίτητος χρόνος στον ασθενή να διαβάσει και να κατανοήσει το φυλλάδιο ενημέρωσης. Δεδομένου ότι αξιολογούνται τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και ο ασθενής τα πληροί και υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης, τότε θα θεωρείται «ενταγμένος». Η αξιολόγηση του ιατρικού ιστορικού θα περιλαμβάνει την ημερομηνία της πρώτης εμφάνισης των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης, την ημερομηνία της διάγνωσης, τον αριθμό των υποτροπών της νόσου σε ένα και δύο έτη πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη, το επίπεδο βαρύτητας της νόσου, όλες τις συννοσηρότητες και τη συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, τη δόση και τις τροποποιήσεις Tecfidera και οποιαδήποτε ΑΣ που προκύπτουν από τη θεραπεία με Tecfidera.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις αίματος, εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και MRI. Άλλες εξετάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αξονικές τομογραφίες, ηλεκτρομυογράφημα, προκλητά δυναμικά και ότι θεωρεί σκόπιμο ο θεράπων ιατρός. Η ποιότητα ζωής του ασθενούς θα αυτοαξιολογείται με τη συμπλήρωση του EQ-5D-3L.

Περίοδος παρατήρησης (6,12,18 μήνες)

Για λόγους υψίστης σημασίας, αυτή η επίσκεψη μπορεί να επαναπρογραμματιστεί έως και 15 ημέρες νωρίτερα ή αργότερα. Πληροφορίες σχετικά με τα νεοεμφανιζόμενα ιατρικά συμβάντα, τα συγχωρηγούμενα σκευάσματα θα τεκμηριώνονται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Θα σημειώνεται ο αριθμός των υποτροπών από την προηγούμενη επίσκεψη. Η δοσολογία, η φαρμακευτική μορφή, η συχνότητα, η διάρκεια και η τροποποίηση της θεραπείας με το Tecfidera, καθώς και τα συγχωρηγούμενα συμπτωματικά και συνταγογραφούμενα σκευάσματα θα σημειώνονται. Οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα θα τεκμηριώνονται.

Η συμμόρφωση φαρμακοθεραπείας θα αξιολογείται με τη συμπλήρωση του αυτοαναφερόμενου ερωτηματολογίου ασθενών MMAS-8 και την τεκμηρίωση του αριθμού των ωρών, από την προηγούμενη επίσκεψη, κατά την οποία ο ασθενής έλαβε Tecfidera σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης. Η ποιότητα ζωής θα αυτοαξιολογείται με το EQ-5D-3L.

Επίσκεψη στο τέλος της μελέτης (24 μήνες)/ πρόωρης διακοπής

Για λόγους υψίστης σημασίας, αυτή η επίσκεψη μπορεί να επαναπρογραμματιστεί έως και 15 ημέρες νωρίτερα ή αργότερα. Η επίσκεψη στο τέλος της μελέτης / πρόωρης διακοπής θα ολοκληρώνεται για όλους τους ασθενείς που ολοκληρώνουν επιτυχώς τη μελέτη, διακόπτουν τη θεραπεία με Tecfidera πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης ή αποσύρουν τη συμμετοχή

τους. Οι λόγοι για την πρόωρη διακοπή της θεραπείας θα τεκμηριώνονται στην κατάλληλη σελίδα του eCRF. Ο ερευνητής θα πρέπει να καταβάλει κάθε δυνατή προσπάθεια για να τεκμηριώσει οποιοσδήποτε πληροφορίες τη στιγμή της αποχώρησης από τη μελέτη όσον αφορά τις αξιολογήσεις της μελέτης.

Πληροφορίες σχετικά με τα νεοεμφανιζόμενα ιατρικά συμβάντα και τα συγχωρηγούμενα σκευάσματα θα τεκμηριώνονται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Θα σημειώνεται ο αριθμός των υποτροπών από την προηγούμενη επίσκεψη. Η δοσολογία, η φαρμακευτική μορφή, η συχνότητα, η διάρκεια και η τροποποίηση της θεραπείας με το Tecfidera, καθώς και τα συγχωρηγούμενα συμπτωματικά και συνταγογραφούμενα σκευάσματα θα σημειώνονται. Οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα θα τεκμηριώνονται.

Η συμμόρφωση φαρμακοθεραπείας θα αξιολογείται με τη συμπλήρωση του αυτοαναφερόμενου ερωτηματολογίου ασθενών MMAS-8 και την τεκμηρίωση του αριθμού των ωρών, από την προηγούμενη επίσκεψη, κατά την οποία ο ασθενής έλαβε Tecfidera σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης. Η ποιότητα ζωής θα αυτοαξιολογείται με το EQ-5D-3L.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ PRO

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, το επικυρωμένο MMAS-8 και η ελληνική έκδοση του EQ-5D-3L θα χορηγούνται σε κάθε ασθενή μέσω μίας γραπτής αυτοαναφερόμενης μορφής. Τα ερωτηματολόγια θα παρέχονται στον ασθενή πριν από την κλινική εξέταση ή οποιαδήποτε άλλη διαδικασία. Αυτό εξασφαλίζει ότι ο ασθενής δεν θα επηρεαστεί από κάποιον άλλο ως προς τη συμπλήρωση, γι' αυτό κίολας οι συνοδοί τους θα απομακρύνονται προκειμένου να δώσει ο ασθενής ειλικρινείς και ανεπηρέαστες απαντήσεις. Όταν ο ερωτώμενος ολοκληρώσει τη διαδικασία, ο γιατρός της μελέτης θα συλλέξει τα ερωτηματολόγια και πιθανών να χρειάζεται κάπου να βοηθήσει τον ασθενή, εάν κάποια ερώτηση δεν την καταλαβαίνει. Για να προστατευτεί η εμπιστευτικότητα των στοιχείων του ασθενούς, το όνομα του δεν θα αναφέρεται στα ερωτηματολόγια.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΟΥ ΣΥΜΒΑΝΤΟΣ

Ένα ΑΣ ορίζεται ως η εμφάνιση ή η επιδείνωση μιας μη επιθυμητής ένδειξης, συμπτώματος ή ιατρικής πάθησης που προκύπτει μετά από την υπογραφή του έντυπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης (ICF), ακόμη και αν το συμβάν δεν θεωρείται σχετικό με τη χορήγηση του Tecfidera. Ιατρικές παθήσεις/ νόσοι που υπάρχουν κατά την έναρξη της μελέτης θεωρούνται ΑΣ μόνο αν επιδεινωθούν μετά από την υπογραφή του ICF. Η απόφαση για το αν τα ευρήματα της εξέτασης θα πρέπει να ταξινομηθούν ως ΑΣ έγκειται στην ιατρική κρίση.

Μία προϋπάρχουσα ιατρική πάθηση θα πρέπει να καταγράφεται ως ΑΣ μόνο αν η συχνότητα, η βαρύτητα ή ο χαρακτήρας της πάθησης επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Κατά την καταγραφή των εν λόγω συμβάντων στην ενότητα ΑΣ του eCRF, είναι σημαντικό να επικοινωνηθεί το ότι η προϋπάρχουσα πάθηση έχει αλλάξει συμπεριλαμβάνοντας ισχύοντες περιγραφικούς δείκτες (πχ συχνότερες κεφαλαλγίες). Τα συμβάντα που δεν είναι σαφώς

συνεπή με το αναμενόμενο πρότυπο εξέλιξης της υποκείμενης νόσου δεν θα πρέπει να καταγράφονται ως ΑΣ. Αυτό περιλαμβάνει υποτροπές της πολλαπλής σκλήρυνσης, οι οποίες δεν μπορούν να αποδοθούν στην αναμενόμενη πορεία της προόδου της νόσου υπό θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τα αρχικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και το ιατρικό ιστορικό του κάθε ασθενούς. Αυτά τα στοιχεία θα καταγράφονται μόνο ως δεδομένα αξιολόγησης αποτελεσματικότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το αναμενόμενο πρότυπο εξέλιξης θα βασίζεται σε κλινικά αποτελέσματα. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αβεβαιότητα ως προς το αν ένα συμβάν οφείλεται στην εξέλιξη της νόσου, θα πρέπει να αναφέρεται ως ΑΣ. Η εξαίρεση από την αναφορά περιλαμβάνει συμβάντα εξέλιξης της νόσου με θανατηφόρο έκβαση τα οποία οφείλονται σαφώς σε εξέλιξη της νόσου.

Η εμφάνιση των ΑΕ/ADR θα αναζητούνται με μη κατευθυνόμενες ερωτήσεις προς τον ασθενή, μπορούν επίσης να εντοπίζονται όταν αναφέρονται από τον ασθενή ή μέσω εξετάσεων στις επισκέψεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όλα τα ΑΣ πρέπει να καταγράφονται στο eCRF ΑΣ με πληροφορίες για το βαθμό βαρύτητας, τη σχέση με το Tecfidera, τη διάρκειά τους και εάν αποτελεί σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ΣΑΕ/ΣΑΕ) ή ΑΣΕΕ.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ένα ADR είναι απόκριση στη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος που είναι επιβλαβής και μη επιθυμητή, με την αιτιολογική σχέση μεταξύ του φαρμάκου και της αναφερθείσας αντίδρασης να είναι μία εύλογη δυνατότητα.

ΗΜΕΡΑ ΕΠΙΓΝΩΣΗΣ

Η ημερομηνία κατά την οποία πληροφορίες που σχετίζονται με ΣΑΣ ή αναφορά κύησης κοινοποιούνται στο Χορηγό. Τα 4 ελάχιστα στοιχεία που πρέπει να παρέχονται για να θεωρηθεί μία υπόθεση έγκυρη είναι: μία ταυτοποιήσιμη πηγή αναφοράς, ένας ταυτοποιήσιμος ασθενής, ένα φάρμακο και ένα ανεπιθύμητο συμβάν ή κύηση.

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ

Ένα σοβαρό ΑΕ είναι κάθε ΑΕ που: α) μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή ακόμα και να οδηγήσει σε θάνατο, β) μπορεί να απαιτεί τη νοσηλεία του ασθενούς ή και να παρατείνει ήδη υπάρχουσα νοσηλεία και γ) μπορεί να οδηγήσει σε κάποια αναπηρία ή ανικανότητα.

Η ιατρική και επιστημονική κρίση πρέπει να εφαρμόζεται κατά τη διαδικασία λήψης της απόφασης σχετικά με το εάν άλλες καταστάσεις πρέπει να θεωρηθούν ως σοβαρές αντιδράσεις που μπορούν εν δυνάμει να διακυβεύσουν την ασφάλεια του ασθενούς. Επίσης κάθε υποψία μετάδοσης μολυσματικού παράγοντα μέσω φαρμακευτικού προϊόντος θεωρείται επίσης ΣΑΕ.

Η κλίμακα διαβάθμισης βαρύτητας ΑΣ για τα CTCAE του NCI (έκδοση 4.0) θα χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της βαρύτητας των ΑΣ. Ο παρακάτω πίνακας θα χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της βαρύτητας για ΑΕ που δεν αναφέρονται ρητά στο CTCAE του NCI.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΚΛΙΜΑΚΑ ΔΙΑΒΑΘΜΙΣΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

ΒΑΘΜΟΣ	ΒΑΡΥΤΗΤΑ
1	Ήπιου βαθμού: ασυμπτωματική ή ήπια συμπτώματα
2	Μέτριου βαθμού
3	Βαριές ή ιατρικά σημαντικές συνέπειες
4	Απειλητικές για τη ζωή συνέπειες
5	Θάνατος που σχετίζεται με ΑΣ

Σημείωση: με βάση το CTCAE του NCI (v4.0) το οποίο μπορεί να βρεθεί στη διεύθυνση http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάντα αποτελούν ΑΣΕΕ και επιβάλλεται να αναφέρονται αμέσως στο Χορηγό. Είναι το αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα, αναπλαστική αναιμία, καρκίνος, καρδιομυοπάθεια, καρδιομεγαλία, κίρρωση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, επιληπτική κρίση, ηπατίτιδα, καρδιακή προσβολή, πανκυτταροπενία, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΧΕΣΗΣ

Οι ερευνητές θα πρέπει να χρησιμοποιούν τις γνώσεις τους για τον ασθενή, τις συνθήκες που περιβάλλουν το συμβάν, καθώς και μία αξιολόγηση των πιθανών εναλλακτικών αιτιών για να προσδιορίσουν αν ένα ανεπιθύμητο συμβάν θεωρείται ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η χρονική σχέση μεταξύ της εκδήλωσης και της έναρξης του φαρμάκου της μελέτης, η πορεία του συμβάντος, εάν είναι γνωστή η συσχέτιση του συμβάντος με το φάρμακο της μελέτης, εάν είναι γνωστή η συσχέτιση του συμβάντος με την ασθένεια υπό μελέτη και τέλος κατά πόσο τα συγχωρηγούμενα φάρμακα επηρεάζουν την εκδήλωση του συμβάντος.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Απαιτήσεις άμεσης αναφοράς από τον Ερευνητή στο Χορηγό

Ορισμένα συμβάντα απαιτούν άμεση αναφορά στο Χορηγό εντός 24 ωρών έτσι ώστε να ληφθούν το συντομότερο μέτρα αντιμετώπισης. Αυτά κατά κύριο λόγο είναι ΣΑΕ, ΑΣΕΕ που σχετίζονται με το Tecfidera και κήσεις. Ο Ερευνητής είναι χρήσιμο να καταγράψει όλα τα στοιχεία που μπορούν να συγκεντρωθούν άμεσα, εντός 24ωρών, στη σελίδα ΑΣ του eCRF και να υποβάλει το έντυπο ΣΑΣ ή κήσης μέσω του συστήματος EDC. Μία αναφορά θα δημιουργηθεί και θα αποσταλεί στον Χορηγό από το σύστημα EDC. Επίσης ο Ερευνητής καλό είναι να αναφέρει νέες σημαντικές πληροφορίες παρακολούθησης για αυτά τα συμβάντα

στον Χορηγό αμέσως όπως νέα συμπτώματα, νέα διαγνωστικά αποτελέσματα, αλλαγή στην έκβαση των ΑΣ και πρόσθετες πληροφορίες για την κλινική πορεία των ΑΣ.

Επίσης εάν ο Ερευνητής εντοπίσει ΑΣ που σχετίζεται με φαρμακευτική αγωγή εκτός του υπό μελέτη φαρμάκου, επιβάλλεται να αναφερθεί και στο Χορηγό αλλά και στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμάκου ή και στις σχετικές αρμόδιες αρχές.

Αναφορά εγκυμοσύνης

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες έτσι ώστε να ενημερώνουν άμεσα τον Ερευνητή αν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της μελέτης ή εντός 7 ημερών από την τελευταία δόση του φαρμάκου. Ένα έντυπο κύησης στο eCRF πρέπει να συμπληρώνεται από τον Ερευνητή άμεσα (το αργότερο μέσα σε 24 ώρες από την επίγνωση της κύησης) και να υποβάλλεται μέσω του συστήματος EDC. Μία αναφορά κύησης θα δημιουργείται αυτόματα και θα αποστέλλεται στο Χορηγό.

Ο Ερευνητής θα διακόπτει το φάρμακο και θα συμβουλεύει την ασθενή ενώ θα συζητάει τους κινδύνους για την εγκυμοσύνη και τις πιθανές επιπτώσεις στο έμβρυο. Δεν διατίθεται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Tecfidera σε εγκύους. Το Tecfidera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγική ηλικίας χωρίς τη χρήση κατάλληλης αντισύλληψης. Ο θεράπων ιατρός αξιολογεί το κόστος και το όφελος για την ασθενή και το έμβρυο.

Η παρακολούθηση της ασθενούς θα πρέπει να συνεχίζεται μετά την ολοκλήρωση της κύησης. Κάθε ΑΣ/ΣΑΣ που σχετίζεται με την κύηση θα πρέπει να αναφέρεται καθώς και η άμβλωση στην ενότητα ΑΣ του eCRF.

Κάθε συγγενής ανωμαλία/ εκ γενετής βλάβη σε ένα παιδί που γεννιέται από ασθενή που έχει εκτεθεί στο φάρμακο ή τη σύντροφο ενός άντρα ασθενή που έχει εκτεθεί σε Tecfidera, ταξινομείται ως ΣΑΣ και αναφέρεται άμεσα στο Χορηγό.

ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ

Οι ερευνητές θα αναζητούν πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητα συμβάντα κατά την έναρξη, το μήνα 6,12,18 και 24 μήνες μετά την εισαγωγή, καθώς και σε όλες τις περιπτώσεις πρόωρης διακοπής. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία υπόκεινται στις απαιτήσεις συλλογής και αναφοράς που περιγράφονται στο παρόν πρωτόκολλο, είτε έχουν αναφερθεί από τον ασθενή είτε έχουν σημειωθεί από το προσωπικό της μελέτης, θα πρέπει να καταγράφονται στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς και στα ΑΣ του eCRF.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, η ανάλυση των ΑΣ, ΣΑΣ και ΑΣΕΕ (με ημερομηνίες) πρέπει να τεκμηριώνεται στην ενότητα ΑΣ του eCRF και στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς προς διευκόλυνση του SDV. Όλες οι κυήσεις που αναφέρονται κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την έκβαση της κύησης.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Ο Ερευνητής θα πρέπει να καταβάλλει κάθε δυνατή προσπάθεια για να παρακολουθεί όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα μέχρι να αναφερθεί η τελική έκβαση. Η παρακολούθηση μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω φυσικής παρουσίας ή ακόμα και μέσω τηλεφώνου ή διαδικτυακής επικοινωνίας. Οι πληροφορίες παρακολούθησης αποστέλλονται με ένα νέο έντυπο αναφοράς ΣΑΣ και πρέπει να περιγράφουν εάν το συμβάν έχει επιλυθεί ή εάν συνεχίζεται, ποια ήταν η αντιμετώπιση και εάν ο ασθενής συνέχισε ή διέκοψε τη συμμετοχή του στη μελέτη.

Ο Ερευνητής είναι υποχρεωμένος να αναφέρει στο Χορηγό οτιδήποτε προκύψει σχετικό όπως ΑΣ, εγκυμοσύνη, συγγενή ανωμαλία ή ακόμα και θάνατο. Η αναφορά μπορεί να γίνει σε κάποιο εκπρόσωπο του Χορηγού με φυσική παρουσία ή ακόμα και διαδικτυακά.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος δεν βασίστηκε σε κάποια στατιστική υπόθεση ή έλεγχο καθώς θα εφαρμοστεί μόνο περιγραφική στατιστική ανάλυση. Ο εκτιμώμενος πληθυσμός των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση στην Ελλάδα είναι περίπου 10.000 ασθενείς. Το δείγμα των 400 ασθενών, που είναι ο στόχος της μελέτης, θα προσφέρει ένα έγκυρο, αξιόπιστο αποτέλεσμα.

Αν και δεν υπάρχει επίσημος έλεγχος υπόθεσης και η κύρια ανάλυση θα είναι περιγραφικής φύσης, ένα μέγεθος δείγματος 400 ασθενών αποδείχθηκε να είναι κατάλληλο για την εκτίμηση ενός αναμενόμενου ποσοστού συμμόρφωσης ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή ίσο με 85%, με περιθώριο σφάλματος 3,5%, διάστημα εμπιστοσύνης 95% και ισχύ μεγαλύτερη του 80%.

Ο τύπος που επιβεβαιώνει την προαναφερθείσα υπόθεση δίνεται παρακάτω:

$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 \cdot p(1-p)}{e^2}$$

Όπου $\alpha=0,05$, $p=0,85$ και $e=0.035$.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS)

Ο πληθυσμός FAS, σύμφωνα με μία αρχή πρόθεσης θεραπείας, θα αποτελείται από όλους τους ενταγμένους στη μελέτη ασθενείς. Τα τελικά σημεία ασφαλείας θα αξιολογηθούν με βάση την ομάδα πλήρους ανάλυσης.

Ομάδα βάσει πρωτοκόλλου (PPS)

Η PPS θα αποτελείται από όλους τους ασθενείς από την FAS χωρίς σημαντικές αποκλίσεις/παραβιάσεις του πρωτοκόλλου, οι οποίοι έχουν τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά από την ένταξη τους στη μελέτη. Τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

αποτελεσματικότητας θα αξιολογούνται ανά ομάδα βάσει πρωτοκόλλου. Τα κριτήρια αποκλεισμού από την PPS θα αναφέρονται λεπτομερώς στο Πλάνο Στατιστικής Ανάλυσης (SAP).

Οι ασθενείς που θα είναι εσφαλμένα ενταγμένοι στη μελέτη, δηλαδή δεν πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής/ αποκλεισμού, θα εξαιρούνται από τις αναλύσεις της παρούσας μελέτης και οι αντίστοιχες αποκλίσεις/ παραβιάσεις του πρωτοκόλλου θα αναφέρονται αναλυτικά στην έκθεση κλινικής μελέτης (CSR).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής θα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών, εργαστηριακών δεδομένων και εξετάσεων. Ιδιαίτερη προσοχή θα δίνεται στον αριθμό των υποτροπών στα δύο έτη πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη. Όλοι οι έλεγχοι θα είναι δίπλευροι και θα διεξάγονται με ποσοστό σφάλματος 5% χωρίς διόρθωση για πολλαπλότητα. Οι συνεχείς παράμετροι αποτελεσματικότητας θα συνοψίζονται σε κάθε χρονικό σημείο και θα συμπεριλαμβάνουν μέση τιμή, τυπική απόκλιση και διάμεση τιμή κατά περίπτωση. Οι κατηγορικές παράμετροι αποτελεσματικότητας θα παρουσιάζονται με τη μορφή απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων (N,%). Θα πραγματοποιείται μια περιγραφική ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας. Οι κύριες παράμετροι ασφαλείας είναι η συχνότητα, η βαρύτητα και το είδος των ΑΣ, ΣΑΣ και ΑΣΕΕ. Τέλος, θα εκτιμάται το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί θα εκτελούνται με τη χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS.

ΑΝΑΛΥΣΗ

Η αναμενόμενη αλλαγή στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΥΔΠΣ υπό θεραπεία με Tecfidera αξιολογείται με βάση το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L. Οι μέσες διαφορές στη βαθμολογία του EQ-5D-3L μεταξύ των 6,12,18 μηνών και του τέλους της μελέτης από την έναρξη θα αξιολογούνται με paired t-test (ή Wilcoxon test εάν δεν είναι κανονική η κατανομή). Οι αλλαγές μεταξύ των μηνών 6,12,18 μηνών και του τέλους της μελέτης από την αρχική επίσκεψη στη συμμόρφωση των ασθενών με ΥΔΠΣ στη θεραπεία με Tecfidera, όπως εκτιμάται από το ερωτηματολόγιο MMAS-8 θα αξιολογούνται με paired t-test (ή Wilcoxon test εάν δεν είναι κανονική η κατανομή). Οι βαθμολογίες MMAS-8 για κάθε ασθενή θα ταξινομούνται σε «υψηλή»(βαθμολογία=0), «μέση»(βαθμολογία=1-2), και «χαμηλή συμμόρφωση»(βαθμολογία=3-8).

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων θα βασίζεται στις μέσες εκτιμώμενες διαφορές από την αρχική επίσκεψη, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και τις δίπλευρες τιμές p για τον προσδιορισμό της σημασίας των αλλαγών τόσο στο EQ-5D-3L όσο και στη βαθμολογία MMAS-8. Η τιμή πιθανότητας 5% θα θεωρείται στατιστικά σημαντική.

Η ετήσια συχνότητα υποτροπών (ARR) στους 12 και στους 24 μήνες της περιόδου παρακολούθησης θα εκτιμάται ως ο συνολικός αριθμός των υποτροπών σε κάθε έτος δια των συνολικών ανθρωποετών με κίνδυνο υποτροπής στους 12 και 24 μήνες αντίστοιχα.

Η ανάλυση της ασφάλειας των αποτελεσμάτων/ μεταβλητών βασίζεται στην εμφάνιση, τη βαρύτητα, τον τύπο και την αιτιολογική σχέση όλων των ΑΣ, ΣΑΣ και ΑΣΕΕ σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE).

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα θα συνοψίζονται επίσης ανά περιστατικό, βαρύτητα, τύπο και σχέση με το Tecfidera. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα συμβάν θα εκτιμάται με τη βοήθεια διαστημάτων εμπιστοσύνης 95%. Οι θάνατοι, οι τυχόν αποχωρήσεις από τη θεραπεία της μελέτης και τα πιο συχνά ΑΣ και ΣΑΣ θα συνοψίζονται με τη χρήση απόλυτων συχνοτήτων και ποσοστών.

Μία ενδιάμεση ανάλυση θα εκτελεστεί σε ασθενείς που έχουν συμπληρώσει 12 μήνες παρακολούθησης. Αυτό θα δώσει μία πρώτη εικόνα των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Tecfidera και την ποιότητας ζωής αυτών στην Ελλάδα.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Εκπαίδευση προσωπικού στην τοποθεσία της μελέτης

Ο κύριος Ερευνητής θα διασφαλίζει ότι παρέχεται η κατάλληλη εκπαίδευση σχετικά με τη μελέτη σε όλο το προσωπικό που συμμετέχει και ότι οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες σχετικά με την απόδοση της παρούσας μελέτης προωθούνται στο προσωπικό που συμμετέχει. Ο κύριος Ερευνητής θα διατηρεί επίσης αρχείο με όλα τα άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη (ιατρικό, νοσηλευτικό και άλλο προσωπικό).

Πρωτόκολλο και τροποποιήσεις ICF

Οι τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου επιτρέπεται να ισχύουν μόνο μετά από την έγγραφη έγκριση του Χορηγού της μελέτης. Σε περίπτωση τροποποίησης του πρωτοκόλλου της μελέτης ή ICF, θα τηρείται η απαιτούμενη διαδικασία σύμφωνα με όλες τις εθνικές κανονιστικές απαιτήσεις και τους ισχύοντες κανονισμούς.

Πρόωρη διακοπή μελέτης

Αμφότεροι ο Χορηγός και ο Ερευνητής δύνανται να αποφασίσουν να προβούν σε διακοπή της συμμετοχής ενός κέντρου στη μελέτη, ανά πάσα στιγμή. Ωστόσο, μία κοινή συμφωνία σχετικά με τις διαδικασίες που θα τηρηθούν θα λαμβάνεται. Εάν η μελέτη διακοπεί ή ανασταλεί πρόωρα, ο ερευνητής θα ενημερώνει έγκαιρα τους ασθενείς και θα διασφαλίζει την κατάλληλη θεραπεία και παρακολούθησή τους. Επιπροσθέτως, η Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου πρέπει να ενημερώνεται και να παρέχεται μια αναλυτική γραπτή ανάλυση.

Κρίσιμη τεκμηρίωση

Πριν από την έναρξη της μελέτης είναι χρήσιμο να συλλέγονται από το Χορηγό τα εξής έντυπα:

- Βιογραφικά σημειώματα του κύριου Ερευνητή και των συνερευνητών που συμμετέχουν στη μελέτη.

- Συμφωνία του Ερευνητή με υπογραφή και ημερομηνία για το τελικό πρωτόκολλο.
- Συμφωνία του Ερευνητή με υπογραφή και ημερομηνία για οποιαδήποτε τροποποίηση εγγράφων της μελέτης.
- Αντίγραφο της επιστολής έγκρισης της Επιστημονικής Επιτροπής του νοσοκομείου για τα κέντρα που θα συμμετάσχουν στη μελέτη.
- Οικονομική συμφωνία/ Σύμβαση Ερευνητή.

Πηγαία έγγραφα και αποθήκευση και διατήρηση αρχείων

Ο Ερευνητής θα διασφαλίζει ότι μόνο στα κατάλληλα εξουσιοδοτημένα άτομα ανατίθεται καθήκοντα που σχετίζονται με την παρούσα μελέτη. Κατά τη διάρκεια της μελέτης και μετά από τον τερματισμό της, ο Ερευνητής οφείλει να διατηρεί αντίγραφα όλων των εγγράφων και των αρχείων που σχετίζονται με τη διεξαγωγή της μελέτης όπως πρωτόκολλα, αρχεία eCRF, αναφορές ΑΣ/ΑΕ, αρχικά δεδομένα ασθενών, έντυπα συγκατάθεσης ασθενών, βιογραφικά σημειώματα της ερευνητικής ομάδας και αρχείο καταγραφής επισκέψεων των ασθενών. Ο Χορηγός έχει πρόσβαση σε όλα τα σχετικά με τη μελέτη ιατρικά αρχεία. Οι φάκελοι των ασθενών και άλλα ιατρικά αρχεία της μελέτης θα διατηρούνται για το χρονικό διάστημα που ορίζεται από την ισχύουσα νομοθεσία, δηλαδή τουλάχιστον 15 έτη μετά από την ολοκλήρωση της μελέτης.

Ηλεκτρονικά έντυπα καταγραφής περιστατικού (eCRF)

Τα δεδομένα θα καταχωρούνται ηλεκτρονικά στο eCRF από τον Ερευνητή ή το εξουσιοδοτημένο προσωπικό στα συμμετέχοντα κέντρα μέσω μίας πλατφόρμας ηλεκτρονικής καταγραφής δεδομένων (EDC) με ασφαλή διακομιστή δικτύου. Όλα τα δεδομένα των ασθενών που συλλέγονται θα καταγράφονται ενώ θα διατηρείται η ανωνυμία και ο ασθενής θα αναγνωρίζεται βάση του κωδικού ταυτοποίησης ασθενούς.

Κωδικός ταυτοποίησης ασθενούς

Για την ταυτοποίηση των ασθενών κατά τη διεξαγωγή της μελέτης και μετά από την ολοκλήρωσή της, ο Ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση ενός αρχείου με κωδικούς ταυτοποίησης ασθενών για ασθενείς του κέντρου του.

Έλεγχοι και επιθεωρήσεις

Ο Χορηγός δύναται να εκτελεί έλεγχο των αρχείων της μελέτης προκειμένου να διασφαλιστεί η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της μελέτης, τις κατευθυντήριες οδηγίες Ορθής Φαρμακοεπιδημιολογικής Πρακτικής και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις. Επιπροσθέτως, οι αρμόδιες αρχές δύναται να επιθεωρούν τα κέντρα ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης ή μετά από την ολοκλήρωσή της. Οι ασθενείς θα ενημερώνονται ότι κατάλληλα εξουσιοδοτημένο προσωπικό του Χορηγού ή της κανονιστικής αρχής δύναται να επιθεωρεί τα ιατρικά αρχεία τους. Τα δεδομένα του ασθενούς θα παραμένουν εμπιστευτικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και μετά από την ολοκλήρωσή της, ενώ δε θα αποκαλύπτονται σε οποιοδήποτε μη εξουσιοδοτημένο τρίτο μέρος.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

ΣΥΛΛΟΓΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΣΤΟ eCRF

Όλα τα συμβάντα που πληρούν τα κριτήρια για ΑΣ/ΑΕ ή ΣΑΣ, ως ορίζονται στο παρόν πρωτόκολλο, θα πρέπει να αναφέρονται στη σελίδα του eCRF για τα ΑΣ κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου παρατήρησης, με την εκτίμηση βαρύτητας του Ερευνητή. Πληροφορίες σχετικά με ΑΣΕΕ και ειδικές καταστάσεις θα συλλέγονται επίσης. Οι ερευνητές είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούν τη σωστή ιατρική ορολογία κατά την καταγραφή των ΑΣ στην ενότητα ΑΣ του eCRF. Καλό θα ήταν να αποφεύγονται εμπορικές ονομασίες και συντομογραφίες.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η εταιρία Κλινικών Μελετών CRO που θα είναι υπεύθυνη και θα τρέξει τη συγκεκριμένη μελέτη, θα αναλάβει και τη διαχείριση των δεδομένων της μελέτης σε ορισμένη βάση δεδομένων, σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς και τις απαιτήσεις προστασίας δεδομένων αναφορικά με τα ηλεκτρονικά αρχεία. Τα δεδομένα αυτά θα καταγράφονται με τη χρήση eCRF. Τα eCRF θα ελέγχονται, θα υπογράφονται ηλεκτρονικά και θα φέρουν ημερομηνία από τον Ερευνητή ή εκπρόσωπο πριν την υποβολή. Φυσικά τα ερευνητικά κέντρα θα λαμβάνουν εκπαίδευση και θα έχουν πρόσβαση σε εγχειρίδιο για την κατάλληλη συμπλήρωση του eCRF. Όταν όλα τα δεδομένα έχουν κατάλληλα αξιολογηθεί και η διαδικασία ελέγχου της ποιότητας έχει ολοκληρωθεί, μία δήλωση κλειδώματος της βάσης δεδομένων θα πραγματοποιηθεί επιβεβαιώνοντας ότι όλες οι σημαντικές ενέργειες έχουν εκτελεστεί σωστά. Μετά από αυτό το βήμα τα δεδομένα θα είναι έτοιμα προς ανάλυση.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πριν από την έναρξη της μελέτης στο επιστημονικό κέντρο, ο κύριος Ερευνητής οφείλει να υποβάλλει στην Επιστημονική Επιτροπή του Ιδρύματος που ανήκει το κέντρο, το παρόν πρωτόκολλο συνοδευόμενο από τα Έντυπα Συγκατάθεσης καθώς επίσης και οποιοσδήποτε πληροφορίες σχετίζονται με τη μελέτη που θα διεξαχθεί. Απαιτείται επίσης να υπογράψει στη σελίδα υπογραφής του πρωτοκόλλου και έτσι να επιβεβαιώσει τη συμφωνία του για τη διεξαγωγή της μελέτης, βάσει των διαδικασιών που ορίζονται στο πρωτόκολλο. Τέλος, ο κύριος Ερευνητής και ο Χορηγός (ή ο CRO), είναι υπεύθυνοι προς ενημέρωση της Επιστημονικής Επιτροπής για τυχόν τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου.

ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΗ/ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το παρόν πρωτόκολλο έχει συνταχθεί σύμφωνα με τις αρχές που διέπουν τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και έτσι εξασφαλίζεται η συμμόρφωση με κανονιστικά πρότυπα που διασφαλίζουν ότι η ασφάλεια, τα δικαιώματα και η ευημερία των ασθενών που συμμετέχουν στη συγκεκριμένη μη παρεμβατική μελέτη προστατεύονται. Συγκεκριμένα, σχεδιάστηκε η μελέτη βασιζόμενη στις αρχές που θεσπίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, τις κατευθυντήριες οδηγίες της STROBE (Ενδυνάμωση των Αναφορών Μελετών Παρατήρησης στην Επιδημιολογία) (Vandenbroucke, et al 2008), τις κατευθυντήριες οδηγίες για Ορθή

Φαρμακοεπιδημιολογική Πρακτική (GPP) της Διεθνούς Εταιρίας Φαρμακοεπιδημιολογίας (ISPE 2008) καθώς και από τοπικούς κανονισμούς. Η Διακήρυξη του Ελσίνκι περιλαμβάνεται στο Παράρτημα 4.

ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Σε κάθε κέντρο υποχρεωτικά θα υπάρχει στα ελληνικά, ή στη γλώσσα του κάθε ασθενούς, το Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν Ενημέρωσης (ICF) της μελέτης. Είναι σκόπιμο, το ICF να υπογράφεται και να χρονολογείται από τον ασθενή πριν από τη συμμετοχή του στη μελέτη. Με αυτόν τον τρόπο ο ασθενής επιβεβαιώνει ότι είναι ενημερωμένος και σύμφωνος για τη συμμετοχή του στη μελέτη και εγκρίνει τη συλλογή δεδομένων και ότι σχετίζεται με την παρακολούθηση του στη μελέτη. Ο Ερευνητής οφείλει να εξηγήσει λεπτομερώς στον ασθενή τη μελέτη στην οποία πρόκειται να συμμετάσχει, το σκοπό, τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους καθώς επίσης και την ελευθερία που έχει να αρνηθεί να συμμετάσχει ή να αποχωρήσει χωρίς να χάσει το όφελος της ιατρικής φροντίδας που δικαιούται. Αφού λοιπόν ενημερωθεί αναλυτικά ο ασθενής και συμφωνήσει με όλα, τότε και μόνο τότε, συνειδητά και χωρίς πίεση θα δώσει τη συγκατάθεσή του και θα υπογράψει το ICF. Εάν προκύπτει κάποια ενημέρωση ή αναθεώρηση στο ICT, που συνεπάγεται κάποιες αλλαγές στη διαδικασία της μελέτης, είναι χρήσιμο να δώσει εκ νέου συγκατάθεση ο ασθενής. Ένα αντίγραφο κάθε υπογεγραμμένου ICT οφείλει να λαμβάνει ο ασθενής. Τέλος, όλα τα υπογεγραμμένα ICT θα βρίσκονται στο φάκελο της μελέτης τους ασθενούς και θα είναι διαθέσιμα για οποιαδήποτε επαλήθευση ανά πάσα στιγμή από τους επιτηρητές της μελέτης.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ

Το παρόν πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης και το Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης (ICF) είναι σκόπιμο να υποβληθούν στην Επιστημονική Επιτροπή των συμμετεχόντων νοσοκομείων στο πλαίσιο της διαδικασίας έγκρισης. Επιπροσθέτως, η Επιστημονική Επιτροπή θα εγκρίνει οποιαδήποτε τροποποίηση του πρωτοκόλλου ή του ICF του ασθενούς, πριν από την υλοποίηση της τροποποίησης ή τη χρήση του ICF, σύμφωνα με τις τοπικές κανονιστικές απαιτήσεις.

Η παρούσα μη παρεμβατική μελέτη είναι εναρμονισμένη με τις Οδηγίες Ορθής Πρακτικής Φαρμακοεπαγρύπνησης (GVP) από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και συμμορφώνεται με τις ισχύουσες εθνικές κανονιστικές απαιτήσεις για τη διεξαγωγή του εν λόγω τύπου κλινικών μελετών.

ΑΠΟΡΡΗΤΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ο Χορηγός οφείλει να προστατεύσει τα προσωπικά δεδομένα των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη. Γι' αυτό και ο κάθε ασθενής που εγγράφεται στη μελέτη έχει ένα μοναδικό αριθμό ταυτοποίησης. Οπότε το όνομα και τα λοιπά προσωπικά στοιχεία δε μεταφέρονται στο Χορηγό. Οι οποιοσδήποτε ιατρικές πληροφορίες των ασθενών είναι απόλυτα εμπιστευτικές και κοινοποιούνται σε τρίτα μέρη μόνο και εφόσον έχει συναινέσει ο ασθενής στο Έντυπο Συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

Δεδομένου ότι ο Ερευνητής υπογράφει το παρόν πρωτόκολλο, τότε συμφωνεί με το χειρισμό των δεδομένων των ασθενών που συμμετέχουν στη μελέτη, σύμφωνα με όλους τους ισχύοντες νόμους και κανονισμούς περί προστασίας προσωπικών δεδομένων. Επίσης, τα μέλη και οι εργαζόμενοι του Επιστημονικού Συμβουλίου κατανοούν τις απαιτήσεις εμπιστευτικότητας για τις πληροφορίες που τους αποκαλύπτονται. Τα δεδομένα που προκύπτουν από την έρευνα αυτή θα θεωρούνται εμπιστευτικά από τον Ερευνητή, εκτός και αν περιλαμβάνονται σε δημοσίευση, όπως συμφωνείται στην πολιτική δημοσίευσης του παρόντος πρωτοκόλλου.

Ο ασθενής υπογράφοντας το ICF, δέχεται να ενημερώνεται για το είδος των προσωπικών πληροφοριών που θα συλλέγονται από τους συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη, για τα πρόσωπα που έχουν πρόσβαση στις πληροφορίες της μελέτης και μπορούν να τις χρησιμοποιήσουν και τέλος για το δικαίωμα που έχει να ανατρέξει την άδεια χρήσης των προσωπικών του δεδομένων.

ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το Επιστημονικό Συμβούλιο των συμμετεχόντων κέντρων στη μελέτη, θα ενημερώνεται σχετικά με το τέλος ή την πρόωρη διακοπή της μελέτης, εκτός και αν απαιτείται άλλως από τους εθνικούς κανονισμούς που διέπουν τη διεξαγωγή του εν λόγω τύπου μελετών που ενδέχεται να έχουν αλλάξει έως το χρόνο ολοκλήρωσης της μελέτης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΡΕΥΝΑΣ

Οι βασικότεροι περιορισμοί της παρούσας μελέτης οφείλονται στο σχεδιασμό της, δηλαδή ότι πρόκειται για μελέτη παρατήρησης, και αφορούν μεροληψία επιλογής ασθενών, απόκλιση πληροφοριών και ελλιπή δεδομένα καθώς και έλλειψη εσωτερικής εγκυρότητας (καμία ομάδα ελέγχου).

Όσον αφορά την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας επιλογής ασθενών, ο Ερευνητής και η ομάδα του, είναι σκόπιμο να εντάξουν διαδοχικά και όχι επιλεκτικά τους πρώτους ασθενείς που υπάρχουν στην κλινική και πληρούν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, δεδομένου ότι το DMF θεωρείται στην παρούσα φάση η καταλληλότερη αγωγή για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Για τον έλεγχο και τη μεροληψία πληροφοριών των ασθενών θα χρησιμοποιούνται PRO, όπως για παράδειγμα το EQ-5D-3L, τα οποία θα συμπληρώνονται από τον ίδιο τον ασθενή πριν από την εκτέλεση οποιασδήποτε κλινικής αξιολόγησης. Η πιθανή επίδραση των περιοριστικών παραγόντων στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα λαμβάνεται υπόψη στη στατιστική ανάλυση με τη χρήσης ισχυρής πολυμεταβλητής ανάλυσης, αν κρίνεται απαραίτητο. Τέλος, η εσωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων θα διασώζεται, όσο είναι εφικτό, με την υλοποίηση της κατάλληλης επαλήθευσης των δεδομένων και μέτρα διασφάλισης ποιότητας. Η συγκεκριμένη μελέτη, θα διεξαχθεί σε κανονικό κλινικό περιβάλλον κάτω από πραγματικές συνθήκες ζωής και έτσι εξασφαλίζεται ότι είναι πιο αντιπροσωπευτική τόσο του πληθυσμού ενδιαφέροντος της μελέτης όσο και των κλινικών αποτελεσμάτων.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΤΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

ΑΣΦΑΛΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Δεδομένου ότι πρόκειται για μία μελέτη παρατήρησης, μη παρεμβατική, δεν προβλέπεται καμία ασφάλιση ή αποζημίωση των ασθενών.

ΧΡΗΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

Όταν ολοκληρωθεί η μελέτη, ο Χορηγός θα προετοιμάσει μία τελική αναφορά των αποτελεσμάτων που προέκυψαν. Υπάρχει η δυνατότητα δημοσίευσης σε σχετικό ιατρικό περιοδικό καθώς επίσης και ανακοίνωσης σε επιστημονικά συνέδρια. Όλες βέβαια οι δημοσιεύσεις θα είναι συμμορφωμένες με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής Εκδοτών Ιατρικών Εντύπων (ICMJE). Επίσης, η μελέτη και τα αποτελέσματα της θα αναρτηθούν στη διαδικτυακή πλατφόρμα του Μητρώου μη Παρεμβατικών Μελετών (www.dilon.sfee.gr), σύμφωνα με τις τοπικές ρυθμίσεις. Στην οποιαδήποτε δημοσίευση είναι καλό να τηρείται η ακρίβεια των αποτελεσμάτων, καθώς τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά αποτελέσματα είναι σκόπιμο να είναι διαθέσιμα. Για οτιδήποτε προκύψει φυσικά υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του Ιατρικού Τμήματος του Χορηγού και του Ερευνητή.

Οι πληροφορίες που προκύπτουν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης θεωρούνται εμπιστευτικές και αποκλειστικής ιδιοκτησίας του Χορηγού. Για να υπάρξει οποιαδήποτε γνωστοποίηση σε τρίτους θα προηγείται γραπτή συγκατάθεση του Χορηγού και δεν επιτρέπεται η χρήση της για οποιονδήποτε άλλο λόγο πέραν της εκτέλεσης της παρούσας μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008;372 (9648):1502–17.
2. World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world; 2008.http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf. Προσπελάστηκε 14 Φεβρουαρίου 2014
3. Alonso, A.; Hernan, M.A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology, 2008, 71, 129-135. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>
4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain. 1989, 112(μέρος 1):133–46.
5. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest. 2012, 122(4):1180–8.

6. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343(20), 1430–1438 (2000).
7. Loma, I.; Heyman, R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr. Neuroparmacol.*, 2011, 9(3), 409–416. <http://dx.doi.org/10.2174/157015911796557911>.
8. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002, 58(2):169–78.
9. National Institute for Clinical Excellence. Multiple sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management; 2003. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf>.
10. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008, 255(10):1449–63.
11. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol.* 2006, 13(1):61–71.
12. Fox, E.J.; Rhoades, R.W. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 2012, 25, Suppl, 11–19. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000413320.94715.e9>
13. Oh J, O'Connor PW. Safety, tolerability, and efficacy of oral therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013, 27(8):591–609.
14. Fox, E.J.; Rhoades, R.W. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 2012, 25, Suppl, 11–19. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wco.0000413320.94715.e9>
15. Biogen Idec Inc. Tecfidera (dimethyl fumarate): US prescribing information; 2013. <http://www.tecfidera.com/pdfs/full-prescribinginformation.pdf>. Προσπελάστηκε 14 Φεβρουαρίου 2014
16. Biogen Idec Ltd. Tecfidera 240 mg gastro-resistant hard capsules: summary of product characteristics, 2014. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28592/SPC/Tecfidera?240mg?gastro-resistant?hard?capsules/>. Προσπελάστηκε 14 Φεβρουαρίου 2014
17. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, et al. Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012, 341(1):274–84.
18. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain.* 2011, 134(3):678–92.
19. Ockenfels HM, Schultewolter T, Ockenfels G et al. The antipsoriatic agent dimethyl fumarate immunomodulates T-cell cytokine secretion and inhibits cytokines of the psoriatic cytokine network. *Br J Dermatol.* 1998, 139:390–5.
20. Wilms H, Sievers J, Rickert U, et al. Dimethyl fumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1β, TNF-α and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation.* 2010, 7:30.
21. Treumer F, Zhu K, Glaser R, et al. Dimethyl fumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol.* 2003, 121(6):1383–8.
22. Kappos L, Gold R, Miller DH et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled phase IIb study. *Lancet* 372(9648), 1463–1472 (2008).

23. Kappos L, Gold R, Miller DH *et al.* Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the Phase IIb study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*18(3), 314–321 (2012).
24. Gold R, Kappos L, Arnold DL, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012, 367(12):1098–107.
25. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012, 367(12):1087–97.
26. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, *et al.* Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol.* 2013, 260(9):2297–305.
27. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, *et al.* Clinical efficacy of BG- 12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol.* 2013, 260(9):2286–96.
28. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT *et al.* Effect of BG-12 (dimethyl fumarate) in newly diagnosed ΥΔΠΣ patients from the DEFINE and CONFIRM studies. Παρουσιάστηκε στο 29ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τη Θεραπεία και την Έρευνα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Κοπεγχάγη, Δανία 2-5 Οκτωβρίου (2013).
29. Hutchinson M, Gold R, Fox RJ *et al.* Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing–remitting multiple sclerosis (ΥΔΠΣ) according to prior therapy: an integrated analysis of the phase 3 DEFINE and CONFIRM studies. Παρουσιάστηκε στο 29ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τη Θεραπεία και την Έρευνα στην Πολλαπλή Σκλήρυνση. Κοπεγχάγη, Δανία 2-5 Οκτωβρίου (2013).
30. Miller DH, Fox RJ, Gold R, *et al.* Four-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing remitting multiple sclerosis (ΥΔΠΣ): integrated magnetic resonance imaging (MRI) outcomes from DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE [αρ. αποσπάσματος P538 και αφίσα]. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis, 2–5 Οκτωβρίου 2013, Κοπεγχάγη.
31. Gold R, Phillips JT, Bar-Or A, *et al.* Four-year follow-up of oral BG-12 (dimethyl fumarate) treatment in relapsing remitting multiple sclerosis (ΥΔΠΣ): integrated clinical efficacy data from the DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE studies [αρ. αποσπάσματος P1004 και αφίσα]. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis, 2–5 Οκτωβρίου 2013, Κοπεγχάγη.
32. Kita M, Fox RJ, Gold R, *et al.* Interim analysis of quality of life in patients with relapsing remitting multiple sclerosis treated with BG- 12 (dimethyl fumarate) in the ENDORSE study [αρ. αποσπάσματος P1127 και αφίσα]. 29th Congress of the European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis, 2-5 Οκτωβρίου 2013, Κοπεγχάγη.
33. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after diseasemodifying therapy: a randomised controlled Phase III trial. *Lancet*380(9856), 1829–1839 (2012).
34. Kappos L, Li D, Calabresi PA *et al.* Ocrelizumab in relapsing–remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*378(9805), 1779–1787 (2011).
35. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E *et al.* Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease modifying therapies for the treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr. Med. Res. Opin.* 30(4), 613–627 (2013).
36. Goldberg, L.D., *et al.*, Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*, 2009. 15(7): σ. 543-55.
37. Zwibel, H.L. and J. Smrtka, *Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need.* *Am J Manag Care*, 2011. **17 Suppl 5 Improving**: p. S139-45.

38. *HTA 101 Introduction to Health Technology Assessment*, Goodman CS The Lewin Group. 2014 [δημοσιεύτηκε 30 Οκτωβρίου 2015], Διαθέσιμο στην τοποθεσία: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10103.html>.
39. Gustavsson, A., et al., *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. **21**(10): σ. 718-79.
40. Hellenic Republic Ministry of Finance, *The economic adjustment programme for Greece Report submitted in accordance with Council Decision 2010/320/EU*. 2011.
41. Greek Ministry of Health, M., *Drug price bulletin*. July 2015.
42. International Monetary Fund. *World Economic Outlook Database*. 2013, διαθέσιμο στην τοποθεσία: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/02/weodata/index.aspx>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΩΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΩΝ

ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΕΝΑΡΞΗ (ΜΗΝΑΣ 0)	ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ (ΜΗΝΕΣ 6,12,18)	ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ (ΜΗΝΑΣ 24/ ΠΡΩΡΗ ΔΙΑΚΟΠΗ)
Συγκατάθεση ασθενούς μετά από ενημέρωση	Χ		
Επιβεβαίωση διάγνωσης	Χ		
Δημογραφικά δεδομένα	Χ		
Ιατρικό ιστορικό	Χ	Χ	Χ

Συγχωρηγούμενα φάρμακα	X	X	X
Ζωτικά σημεία και κλινικά ευρήματα	X	X	X
Εργαστηριακές και ακτινολογικές εξετάσεις	X	X	X
Θεραπεία με Tecfidera	X	X	X
Ποιότητα ζωής (EQ-5D-3L)	X	X	X
Συμμόρφωση φαρμακοθεραπείας (MMAS-8)	X	X	X
Ανεπιθύμητα συμβάντα	X	X	X
Αριθμός υποτροπών	X	X	X

Όπου υπάρχει το «X» ο Ερευνητής είναι σκόπιμο να λάβει τη συγκεκριμένη πληροφορία.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2: ΚΛΙΜΑΚΑ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ MORISKY-8 (MMAS-8)

Απαντήστε σε κάθε ερώτηση από τη δική σας εμπειρία. Δεν υπάρχει σωστή και λάθος απάντηση	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Ξεχνάτε μερικές φορές να πάρετε τα χάπια σας;		
Οι άνθρωποι καμιά φορά παραλείπουν τα φάρμακά τους για άλλους λόγους, και όχι επειδή το ξεχνάνε. Τις τελευταίες 2 εβδομάδες υπήρξαν κάποιες μέρες που δεν πήρατε τα φάρμακά σας;		
Έχετε ποτέ μειώσει ή σταματήσει τα φάρμακά σας χωρίς να το πείτε στο γιατρό σας επειδή αισθανθήκατε χειρότερα όταν τα πήρατε;		

Όταν ταξιδεύετε ή βγαίνετε από το σπίτι ξεχνάτε μερικές φορές να πάρετε μαζί σας τα χάπια σας;		
Πήρατε τα φάρμακά σας χθες;		
Όταν έχετε την εντύπωση ότι η νόσος σας είναι υπό έλεγχο σταματάτε καμία φορά να παίρνετε τα φάρμακά σας;		
Η καθημερινή λήψη φαρμάκων, για μερικούς ανθρώπους, είναι μία ταλαιπωρία. Αυτήν την αίσθηση τη νιώθετε και εσείς;		

Πόσο συχνά δυσκολεύεστε να θυμάστε να παίρνετε όλα τα φάρμακά σας; Παρακαλώ κυκλώστε το σωστό νούμερο όπου:

Πότε/ σπάνια=0

Μία στο τόσο=1

Μερικές φορές=2

Συνήθως=3

Συνέχεια=4

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3: EQ-5D-3L (ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ)

Επιλέξτε μία απάντηση από κάθε ομάδα, που περιγράφει καλύτερα την κατάσταση της υγείας σας σήμερα:

Κινητικότητα

Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο περπάτημα

Έχω μερικά προβλήματα στο περπάτημα

Είμαι καθηλωμένος στο κρεβάτι

Αυτοεξυπηρέτηση

Δεν έχω κανένα πρόβλημα με την αυτοεξυπηρέτησή μου
Έχω μερικά προβλήματα στο να πλένομαι και να ντύνομαι
Είμαι ανίκανος να πλυθώ ή να ντυθώ

Συνηθισμένες δραστηριότητες (πχ δουλειά, νοικοκυριό)

Δεν έχω κανένα πρόβλημα στο να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
Έχω μερικά προβλήματα στο να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου
Είμαι ανίκανος να εκτελώ τις συνηθισμένες δραστηριότητές μου

Πόνος/ Δυσφορία

Δεν έχω καθόλου πόνο ή δυσφορία
Έχω μέτριο πόνο ή δυσφορία
Έχω υπερβολικό πόνο ή δυσφορία

Άγχος/ Θλίψη

Δεν έχω άγχος ή θλίψη
Έχω μέτριο άγχος ή θλίψη
Έχω υπερβολικό άγχος ή θλίψη

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4: ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ

Διακήρυξη του Ελσίνκι από την Παγκόσμια Ιατρική Εταιρεία. Αρχές δεοντολογίας για τη διεξαγωγή ιατρικής έρευνας στον άνθρωπο

Αρχές δεοντολογίας για τη διεξαγωγή ιατρικής έρευνας στον άνθρωπο

Προσαρμογή από 18η Γενική συνέλευση WMA, Ελσίνκι, Φινλανδία, Ιούνιος 1964 και τροποποίηση από: την 29η Γενική Συνέλευση WMA, Τόκιο, Ιαπωνία, Οκτώβριος 1975 την 35η Γενική Συνέλευση WMA, Βενετία, Ιταλία, Οκτώβριος 1983 την 41η Γενική Συνέλευση WMA, Χονγκ Κονγκ, Σεπτέμβριος 1989 την 48η Γενική Συνέλευση WMA, Somerset West, Δημοκρατία της Νότιας Αφρικής, Οκτώβριος 1996 την 52η Γενική Συνέλευση WMA, Εδιμβούργο, Σκωτία, Οκτώβριος 2000 την 53η Γενική Συνέλευση του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου, Ουάσιγκτον 2002 (Σημείωση Διευκρίνισης στην παράγραφο 29 που προστέθηκε) την 55η Γενική Συνέλευση του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου, Τόκιο 2004 (Σημείωση Διευκρίνισης στην Παράγραφο 30 που προστέθηκε) την 59η Γενική Συνέλευση WMA, Σεούλ, Οκτώβριος 2008
την 64η Γενική Συνέλευση WMA, Φορταλέζα, Βραζιλία, Οκτώβριος 2013

Προοίμιο

1. Η Παγκόσμια Ιατρική Εταιρεία (WMA), έχει αναπτύξει τη Διακήρυξη του Ελσίνκι ως μια δήλωση δεοντολογικών αρχών για την ιατρική έρευνα σε ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένης της έρευνας για ταυτοποίησης ανθρωπίνου υλικό και δεδομένα.

Η Διακήρυξη πρέπει να διαβάζεται στο σύνολό της και οι επιμέρους παράγραφοί της πρέπει να εφαρμόζονται λαμβάνοντας υπόψη όλες τις υπόλοιπες σχετικές παραγράφους.

2. Σύμφωνα με την εντολή της WMA, η Διακήρυξη απευθύνεται κυρίως σε ιατρούς. Η WMA ενθαρρύνει και άλλους που συμμετέχουν στην ιατρική έρευνα που αφορά ανθρώπους ασθενείς να υιοθετήσουν αυτές τις αρχές.

Γενικές αρχές

3. Η Διακήρυξη της Γενεύης της WMA δεσμεύει τον ιατρό με την εξής φράση: «η υγεία του ασθενούς μου θα αποτελεί το πρωταρχικό μου ενδιαφέρον» και ο Διεθνής Κώδικας της Ιατρικής Δεοντολογίας δηλώνει ότι «ένας ιατρός θα πρέπει να λειτουργεί με βάση το μέγιστο συμφέρον του ασθενούς όταν παρέχει ιατρική φροντίδα».

4. Καθήκον του ιατρού είναι να προάγει και να διαφυλάσσει την υγεία, την ευεξία και τα δικαιώματα των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συμμετέχουν σε ιατρική έρευνα. Η γνώση και η συνείδηση του ιατρού αφιερώνονται στην εκπλήρωση του εν λόγω καθήκοντος.

5. Η ιατρική πρόοδος βασίζεται σε έρευνα, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει και μελέτες σε ανθρώπους.

6. Ο πρωταρχικός σκοπός της ιατρικής έρευνας σε ανθρώπους είναι η κατανόηση των αιτιών, της ανάπτυξης και των επιδράσεων των νόσων και η βελτίωση των προληπτικών, διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων (μεθόδων, διαδικασιών και θεραπειών). Ακόμα και οι καλύτερες αποδεδειγμένες παρεμβάσεις πρέπει να υποβάλλονται σε καθεστώς διαρκούς αξιολόγησης μέσω έρευνας σχετικά με την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητά τους.

7. Η ιατρική έρευνα υπόκειται στα δεοντολογικά πρότυπα που προάγουν το σεβασμό προς όλους τους ασθενείς και προστατεύουν την υγεία και τα δικαιώματά τους.

8. Ενώ ο πρωταρχικός σκοπός της ιατρικής έρευνας είναι η δημιουργία νέας γνώσης, ο στόχος αυτός δεν μπορεί ποτέ να υπερισχύει των δικαιωμάτων και των συμφερόντων των μεμονωμένων ασθενών της έρευνας.

9. Καθήκον των ιατρών που συμμετέχουν σε ιατρική έρευνα είναι η προστασία της ζωής, της υγείας, της αξιοπρέπειας, της ακεραιότητας, του δικαιώματος αυτοδιάθεσης, της ιδιωτικότητας και της εμπιστευτικότητας των προσωπικών πληροφοριών των ασθενών που ερευνώνται. Η υπευθυνότητα για την προστασία των ασθενών θα πρέπει να αφορά πάντα τον ιατρό ή τον επαγγελματία της υγειονομικής περίθαλψης και ποτέ τους ασθενείς της έρευνας, έστω και αν έχουν δώσει τη συγκατάθεσή τους.

10. Οι ιατροί πρέπει να εξετάζουν τα δεοντολογικά, νομικά και κανονιστικά πρότυπα και κανόνες αναφορικά με την έρευνα σε ασθενείς στις χώρες τους καθώς και τα ισχύοντα διεθνή πρότυπα και κανόνες. Καμία εθνική ή διεθνής δεοντολογική, νομική ή κανονιστική απαίτηση δεν επιτρέπεται να περιορίζει ή να παρακάμπτει οποιαδήποτε από τις προστατευτικές δικλίδες για ασθενείς της έρευνας που ορίζονται στην παρούσα Διακήρυξη.

11. Η ιατρική έρευνα πρέπει να διεξάγεται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τυχόν κινδύνους για το περιβάλλον.

12. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους ασθενείς πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από άτομα με την κατάλληλη δεοντολογία και επιστημονική εκπαίδευση, κατάρτιση και προσόντα. Η έρευνα σε ασθενείς ή σε υγιείς εθελοντές απαιτεί την επιτήρηση από έναν ικανό και κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας.

13. Οι ομάδες που δεν εκπροσωπούνται επαρκώς στην ιατρική έρευνα θα πρέπει να έχουν την απαραίτητη πρόσβαση στη συμμετοχή σε έρευνα.

14. Ο ιατρός που συνδυάζουν ιατρική έρευνα με ιατρική φροντίδα πρέπει να εμπλέκουν τους ασθενείς τους στην έρευνα, μόνο στο βαθμό που τους επιτρέπει η δυνητική προληπτική, διαγνωστική ή θεραπευτική τιμή και αν ο ιατρός έχει καλό λόγο να πιστεύει ότι η συμμετοχή στην ερευνητική μελέτη δεν θα επηρεάσει δυσμενώς την υγεία των ασθενών, οι οποίοι αποτελούν τους ασθενείς της μελέτης.

15. Πρέπει να εξασφαλίζεται κατάλληλη αποζημίωση και θεραπεία για ασθενείς που έχουν υποστεί βλάβη ως αποτέλεσμα της συμμετοχής στην έρευνα.

Κίνδυνοι, επιβαρύνσεις και οφέλη

16. Στην ιατρική πρακτική και στην ιατρική έρευνα, η πλειονότητα των παρεμβάσεων συσχετίζεται με κινδύνους και επιβαρύνσεις.

Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους επιτρέπεται να διεξάγεται εάν η σημασία του στόχου υπερτερεί των εγγενών κινδύνων και επιβαρύνσεων στους ασθενείς της έρευνας.

17. Όλες οι ιατρικές ερευνητικές μελέτες σε ανθρώπους πρέπει να ακολουθούν μια προσεκτική αξιολόγηση των προβλεπόμενων κινδύνων και επιβαρύνσεων στα άτομα και στις ομάδες που συμμετέχουν στην έρευνα σε σύγκριση με τα προβλεπόμενα οφέλη και σε άλλα άτομα ή ομάδες που επηρεάζονται από τη νόσο υπό έρευνα.

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Οι κίνδυνοι πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς, να αξιολογούνται και να τεκμηριώνονται από τον ερευνητή.

18. Οι ιατροί δεν επιτρέπεται να συμμετέχουν σε ερευνητική μελέτη με ανθρώπους ασθενείς εκτός και αν είναι βέβαιοι ότι οι κίνδυνοι έχουν αξιολογηθεί επαρκώς και μπορούν να αντιμετωπιστούν ικανοποιητικά.

Εφόσον οι κίνδυνοι αποδειχθούν ότι υπερτερούν των πιθανών οφελών ή όταν υπάρχει τελική απόδειξη των οριστικών αποτελεσμάτων, οι ιατροί πρέπει να αξιολογήσουν αν θα συνεχίσουν, τροποποιήσουν ή αν θα σταματήσουν άμεσα τη μελέτη.

Ευπαθείς ομάδες και άτομα

19. Ορισμένες ομάδες και άτομα είναι ιδιαίτερα ευπαθή και δύναται να έχουν αυξημένη πιθανότητα να ζημιωθούν ή να υποστούν πρόσθετη βλάβη.

Όλες οι ευπαθείς ομάδες και τα άτομα θα πρέπει να λαμβάνουν ειδική προστασία.

20. Η ιατρική έρευνα με μια ευπαθή ομάδα δικαιολογείται μόνο αν η έρευνα ανταποκρίνεται στις ανάγκες υγείας ή τις προτεραιότητες αυτής της ομάδας και η έρευνα δεν είναι δυνατό να διεξαχθεί σε μια μη ευπαθή ομάδα. Επιπροσθέτως, αυτή η ομάδα πρέπει να μπορεί να επωφεληθεί από τις γνώσεις, τις πρακτικές ή τις παρεμβάσεις που προκύπτουν από την έρευνα.

Επιστημονικές απαιτήσεις και ερευνητικά πρωτόκολλα

21. Η ιατρική έρευνα σε ανθρώπους πρέπει να συμμορφώνεται με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές αρχές, να βασίζεται σε ενδελεχή γνώση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, άλλων σχετικών πηγών πληροφόρησης και σε κατάλληλα εργαστηριακά πειράματα και, κατά περίπτωση, σε πειράματα σε ζώα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται σεβασμός στην ευημερία των ζώων που χρησιμοποιούνται για έρευνα.

22. Ο σχεδιασμός και η απόδοση της εκάστοτε ερευνητικής μελέτης σε ανθρώπους πρέπει να περιγράφεται με σαφήνεια και να αιτιολογείται στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

Το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση των δεοντολογικών θεμάτων και θα πρέπει να υποδεικνύει τον τρόπο, με τον οποίο αντιμετωπίζονται οι αρχές σε αυτή τη Διακήρυξη. Το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες αναφορικά με τα ευρήματα, τους χορηγούς, τις θεσμικές συνεργασίες, τις πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων, τα κίνητρα για ασθενείς και τις πληροφορίες σχετικά με διατάξεις για τη θεραπεία ή/και την αποζημίωση ασθενών που έχουν υποστεί βλάβη ως συνέπεια της συμμετοχής στην ερευνητική μελέτη.

Σε κλινικές μελέτες, το πρωτόκολλο πρέπει επίσης να περιγράφει τα κατάλληλα μέτρα για διατάξεις μετά από τη μελέτη.

Επιτροπές Ερευνητικής Δεοντολογίας

23. Το ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει να υποβληθεί για εξέταση, σχολιασμό, καθοδήγηση και έγκριση στην αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας της έρευνας πριν από την έναρξη της μελέτης. Αυτή η επιτροπή πρέπει να είναι διαφανής στη λειτουργία της, να είναι ανεξάρτητη από τον ερευνητή, τον χορηγό και οποιαδήποτε άλλη αθέμιτη επιρροή και πρέπει να είναι δεόντως εξειδικευμένη. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι νόμοι και οι κανονισμοί της χώρας ή των χωρών στις οποίες η έρευνα πρόκειται να εκτελεστεί, καθώς και οι ισχύοντες διεθνείς κανόνες και τα πρότυπα, αλλά αυτά δεν πρέπει να επιτρέπεται να μειώσουν ή να εξαλείψουν οποιαδήποτε από τις προστατευτικές δικλίδες για ασθενείς της έρευνας που ορίζονται στην παρούσα δήλωση.

Η επιτροπή θα πρέπει να έχει το δικαίωμα να επιβλέπει μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη. Ο ερευνητής πρέπει να παρέχει πληροφορίες παρακολούθησης στην επιτροπή, ειδικά πληροφορίες σχετικά με οποιαδήποτε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα. Καμία τροποποίηση στο πρωτόκολλο δεν επιτρέπεται χωρίς εξέταση και έγκριση από την επιτροπή. Μετά από το τέλος της μελέτης, οι ερευνητές πρέπει να υποβάλλουν μια τελική αναφορά στην επιτροπή που να περιέχει μια περίληψη των ευρημάτων και των συμπερασμάτων της μελέτης.

Απόρρητο και Εμπιστευτικότητα

24. Πρέπει να λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις για την προστασία του απορρήτου των ασθενών της έρευνας και της εμπιστευτικότητας των προσωπικών τους πληροφοριών.

Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης

25. Η συμμετοχή ατόμων ικανών να παρέχουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης ως ασθενείς σε ιατρική έρευνα πρέπει να είναι εθελοντική. Αν και μπορεί να κριθεί σκόπιμο η συζήτηση με μέλη της οικογένειας ή με αρχηγούς κοινότητας, κανένα άτομο ικανό να παρέχει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης δεν επιτρέπεται να εγγραφεί σε μια ερευνητική μελέτη εκτός και αν συμφωνεί ελεύθερα.

26. Σε ιατρική έρευνα με ασθενείς ικανούς να παρέχουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, ο εκάστοτε πιθανός ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται καταλλήλως σχετικά με τους σκοπούς, τις μεθόδους, τις πηγές χρηματοδότησης, τα όποια πιθανά αντικρουόμενα συμφέροντα, τις θεσμικές συνεργασίες του ερευνητή, τα αναμενόμενα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της μελέτης και τη δυσφορία που ενδέχεται να αντιμετωπίσει, τις διατάξεις μετά από τη μελέτη καθώς και άλλες σχετικές πτυχές της μελέτης. Ο πιθανός ασθενής πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δικαίωμά του να αρνηθεί να συμμετάσχει στη μελέτη ή να αποσύρει τη συγκατάθεσή του οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία κύρωση. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε συγκεκριμένες ανάγκες πληροφόρησης μεμονωμένων πιθανών ασθενών καθώς και στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την παροχή των πληροφοριών.

Ο ιατρός ή κάποιο άλλο κατάλληλα καταρτισμένο άτομο, εφόσον βεβαιωθεί ότι ο πιθανός συμμετέχων έχει κατανοήσει τις πληροφορίες, πρέπει να λάβει τη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης που παραχωρεί ο συμμετέχων με την ελεύθερη βούλησή του, κατά προτίμηση γραπτώς. Εάν η συγκατάθεση δεν μπορεί να ληφθεί γραπτώς, η μη γραπτή συγκατάθεση πρέπει να τεκμηριωθεί επισήμως και να στηρίζεται από σχετική μαρτυρία.

Σε όλους τους ασθενείς της ιατρικής έρευνας πρέπει να δίνεται η επιλογή ενημέρωσης σχετικά με τη γενική έκβαση και τα αποτελέσματα της μελέτης.

27. Κατά την αναζήτηση της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης για τη συμμετοχή σε ερευνητική μελέτη, ο ιατρός θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός, εάν ο πιθανός ασθενής διατηρεί εξαρτημένη σχέση με τον ιατρό ή συγκατατίθεται υπό συνθήκες καταναγκασμού. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης πρέπει να λαμβάνεται από κατάλληλα εκπαιδευμένο άτομο, το οποίο δεν εμπλέκεται καθόλου στην εν λόγω σχέση.

28. Σε ό,τι αφορά σε έναν πιθανό ασθενή έρευνας, ο οποίος δεν είναι σε θέση να παραχωρήσει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, ο ιατρός πρέπει να αναζητά τη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο του ασθενούς. Αυτά τα άτομα δεν πρέπει να περιλαμβάνονται σε κλινική μελέτη, η οποία δεν έχει καμία πιθανότητα να τα ωφελήσει, εκτός και πρόκειται να βελτιώσει την υγεία της ομάδας που αντιπροσωπεύει ο πιθανός ασθενής. Η έρευνα δεν μπορεί αντ' αυτού να πραγματοποιηθεί με άτομα ικανά να παρέχουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης και η έρευνα συνεπάγεται μόνο τον ελάχιστο κίνδυνο και την ελάχιστη επιβάρυνση.

29. Όταν ένας πιθανός ασθενής, ο οποίος κρίνεται ως μη ικανός να παραχωρήσει συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης είναι σε θέση να συναινέσει σε αποφάσεις σχετικά με τη συμμετοχή στη μελέτη, ο ιατρός πρέπει να απευθυνθεί και στον νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο του ασθενούς για τη συγκατάθεση. Θα πρέπει να γίνεται σεβαστή η άρνηση του υποψήφιου ασθενούς.

30. Η έρευνα που περιλαμβάνει ασθενείς που δεν είναι σωματικά ή πνευματικά ικανοί να παραχωρήσουν συγκατάθεση, για παράδειγμα, ασθενείς που δεν έχουν τις αισθήσεις τους, επιτρέπεται να πραγματοποιείται μόνο εφόσον η σωματική ή η πνευματική κατάσταση που αποτρέπει την παραχώρηση συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης αποτελεί ένα απαραίτητο χαρακτηριστικό της ομάδας της έρευνας. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο ιατρός πρέπει να απευθύνεται στον νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο του ασθενούς για τη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης. Εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμος τέτοιος αντιπρόσωπος και η έρευνα δεν μπορεί να αναβληθεί, η μελέτη επιτρέπεται να συνεχίσει χωρίς συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, εφόσον οι συγκεκριμένες αιτίες για τη συμμετοχή των ασθενών με πάθηση, η οποία δεν τους επιτρέπει να παραχωρήσουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης, έχουν αναφερθεί στο ερευνητικό πρωτόκολλο και η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας έρευνας. Η συγκατάθεση για την παραμονή στη μελέτη πρέπει να λαμβάνεται το συντομότερο δυνατό, είτε από τον ασθενή είτε από νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπό του.

31. Ο ιατρός πρέπει να ενημερώνει πλήρως τον ασθενή σχετικά με τις πτυχές της περίθαλψης που συσχετίζονται με την έρευνα. Η άρνηση του ασθενούς για τη συμμετοχή σε μια μελέτη ή η απόφαση του ασθενούς να αποχωρήσει από τη μελέτη δεν πρέπει ποτέ να επηρεάζει δυσμενώς τη σχέση μεταξύ ασθενούς και ιατρού.

32. Για την ιατρική έρευνα που χρησιμοποιεί ταυτοποιήσιμο ανθρώπινο υλικό ή δεδομένα, όπως η έρευνα σχετικά με το υλικό ή τα δεδομένα που περιέχονται σε βιοτράπεζες ή παρόμοια αποθετήρια, οι γιατροί πρέπει να επιδιώξουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης για τη συλλογή, την αποθήκευση ή/και την επαναχρησιμοποίησή του. Μπορεί να υπάρχουν εξαιρετικές περιπτώσεις όπου συγκατάθεση θα ήταν αδύνατο ή ανέφικτο να ληφθεί για την εν λόγω έρευνα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η έρευνα επιτρέπεται να πραγματοποιηθεί μόνο μετά από εξέταση και έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας έρευνας.

Χρήση του εικονικού φαρμάκου

33. Τα οφέλη, οι κίνδυνοι, οι επιβαρύνσεις και η αποτελεσματικότητα μιας νέας παρέμβασης πρέπει να εξετάζονται σε αντιπαράθεση με την/τις καλύτερη(-ες) αποδεδειγμένη(ες) παρέμβαση(-εις), εκτός από τις παρακάτω περιπτώσεις:

Όταν δεν υπάρχει αποδεδειγμένη παρέμβαση, η χρήση του εικονικού φαρμάκου ή καμία παρέμβαση, είναι αποδεκτή ή

Σε περίπτωση που για επιτακτικούς και επιστημονικά έγκυρους μεθοδολογικούς λόγους, η χρήση οποιασδήποτε παρέμβασης λιγότερο αποτελεσματικής από την καλύτερη αποδεδειγμένη, η χρήση εικονικού φαρμάκου ή καμία παρέμβαση δεν είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας ή της ασφάλειας μιας παρέμβασης και οι ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε παρέμβαση λιγότερο αποτελεσματική από την καλύτερη αποδεδειγμένη, εικονικό φάρμακο ή καμία παρέμβαση δεν θα υπόκεινται σε πρόσθετους κινδύνους σοβαρής ή μη αναστρέψιμης βλάβης ως αποτέλεσμα μη λήψης της καλύτερης αποδεδειγμένης παρέμβασης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται προς αποφυγή κατάχρησης της εν λόγω επιλογής.

Λήψη μέτρων μετά το τέλος της μελέτης

34. Πριν από μια κλινική μελέτη, οι χορηγοί, οι ερευνητές και οι κυβερνήσεις των χωρών υποδοχής θα πρέπει να λαμβάνουν μέτρα για εκτίμηση μετά το τέλος της μελέτης για όλους τους ασθενείς οι οποίοι εξακολουθούν να χρειάζονται παρέμβαση που εντοπίζεται να είναι ευεργετική στη μελέτη. Αυτές οι πληροφορίες πρέπει να κοινοποιούνται στους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της διαδικασίας συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.

Καταχώριση έρευνας και δημοσίευση και διάδοση αποτελεσμάτων

35. Κάθε ερευνητική μελέτη με ανθρώπους ασθενείς πρέπει να καταχωρίζεται σε βάση δεδομένων δημόσιας πρόσβασης πριν από την εγγραφή του πρώτου ασθενούς.

36. Οι ερευνητές, οι συγγραφείς, οι χορηγοί, οι συντάκτες και οι εκδότες έχουν δεοντολογικές υποχρεώσεις αναφορικά με τη δημοσίευση και τη διάδοση των αποτελεσμάτων της έρευνας. Οι ερευνητές υποχρεούνται να δημοσιεύουν τα αποτελέσματα της έρευνάς τους σε ανθρώπους και είναι υπεύθυνοι για την πληρότητα και την ακρίβεια των αναφορών τους. Όλα τα μέρη πρέπει να συμμορφώνονται με τις αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τη δεοντολογική αναφορά. Τα αρνητικά και ασαφή καθώς και τα θετικά αποτελέσματα πρέπει να δημοσιεύονται ή να καθίστανται διαθέσιμα στη δημοσιότητα με άλλο τρόπο. Οι πηγές χρηματοδότησης, οι θεσμικές συνεργασίες και τα αντικρουόμενα συμφέροντα πρέπει να αναφέρονται στη δημοσίευση. Οι αναφορές της έρευνας που δεν συμφωνούν με τις αρχές αυτής της Διακήρυξης δεν πρέπει να γίνονται αποδεκτές για δημοσίευση.

Αναπόδεικτες παρεμβάσεις στην κλινική πράξη

37. Κατά τη θεραπεία ενός ατόμου, για την οποία δεν υπάρχουν αποδεδειγμένες παρεμβάσεις ή άλλες γνωστές παρεμβάσεις έχουν υπάρξει αναποτελεσματικές, ο ιατρός, εφόσον αναζητήσει τη συμβουλή ειδικού, με τη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από τον ασθενή ή νόμιμα εξουσιοδοτημένο αντιπρόσωπο, μπορεί να χρησιμοποιήσει μια μη εγκεκριμένη παρέμβαση, εφόσον, κατά την κρίση του ερευνητή, παρέχει ελπίδα διάσωσης της ζωής, αποκατάστασης της υγείας ή ανακούφισης του πόνου. Η εν λόγω παρέμβαση θα πρέπει να αποτελέσει επομένως το αντικείμενο της έρευνας, η οποία έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, οι νέες πληροφορίες πρέπει να καταγράφονται, και όποτε είναι απαραίτητο, να καθίστανται διαθέσιμες στη δημοσιότητα.